

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below:

That I am knowledgeable in the English language and in the language in which the below identified international application was filed, and that I believe the English translation of the international application No. PCT/JP00/01561 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date

February 12, 2002

Full name of the translator

Yumi KUJIME

Signature of the translator

Yumi Kujime

Post Office Address

Kitahama TNK Building 7-1, Dosho-machi

1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045,

Japan

04.04.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

10/070048

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 8月23日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第236171号

出 願 人

Applicant (s):

科学技術振興事業団

REC'D 26 MAY 2000

WIPO

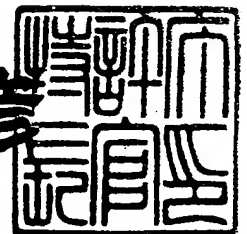
PCT

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 5月12日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3032681

【書類名】 特許願

【整理番号】 NP99299-TN

【特記事項】 特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特
許出願

【提出日】 平成11年 8月23日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B 53/00

【発明の名称】 可逆異性化反応による絶対不斉合成方法

【請求項の数】 4

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市上野東2-19-55
 ハイム豊中上野東501

 【氏名】 西野 英雄

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市向丘3-8-12-102

 【氏名】 中村 朝夫

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市東泉丘4-3-5-1308

 【氏名】 井上 佳久

【特許出願人】

 【識別番号】 396020800

 【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

 【識別番号】 100093230

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西澤 利夫

 【電話番号】 03-5454-7191

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 009911

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 可逆異性化反応による絶対不斉合成方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 出発物質と生成物の間で光化学的に可逆であるが、常温では光化学的あるいは熱的なエナンチオマーの相互変換が生じない系において、ラセミ体等モル混合物の出発物質に r -または l -円偏光を照射して、出発物質と生成物の双方でのエナンチオマーの濃縮とともにキラル生成物を生成させることを特徴とする可逆異性化反応による絶対不斉合成方法。

【請求項 2】 出発物質の g 値を選択制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合、もしくはこの割合と生成物への転化率を調節する請求項 1 の絶対不斉合成方法。

【請求項 3】 出発物質と生成物の双方の g 値と光定常状態 (K_{pss}) を選択制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合、もしくはこの割合と生成物への転化率を調節する請求項 1 の絶対不斉合成方法。

【請求項 4】 異性化の正逆反応を制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合と生成物への転化率を調節する請求項 1 ないし 3 のいずれかの絶対不斉合成方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、可逆異性化反応による絶対不斉合成方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、出発物質および生成物の双方においてエナンチオ濃縮をもたらすことのできる新しい可逆異性化反応による絶対不斉合成方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】

キラルな化合物の不斉合成は薬学や農芸化学のプロセスで有用な働きをする光学的な活性な化学物質を提供する手段として近代化学においては重要な役割を果たしてきている。そして、van't Hoff が 19 世紀後半に r -あるいは l -円偏光

(*r*-あるいは*l*-CPL) のもつ潜在的な有用性を認めて以来、円偏光 (CPL) を使って光学的に活性な物質を得ようとする多くの試みがなされてきてもいる。CPL を使って光学的に活性な物質を得ることは一種の「絶対不斉合成」である。ここでは不斉の誘導が *r*-あるいは *l*-CPL 照射を用いてラセミ体中の一方の対掌体を選択的に励起することで実現する。選択励起の程度は *g* 因子としても知られている異方性因子により決まることが知られている。この因子は、与えられた波長での *r*-あるいは *l*-CPL に対する光学異性体間の規格化したモル消衰係数の差として Kuhn より次のように定義されたものである。

【0003】

$$g = (\epsilon_l - \epsilon_r) / \epsilon = \Delta \epsilon / \epsilon$$

ここに $\epsilon = (\epsilon_l + \epsilon_r) / 2$ 、そして $0 \leq g < 2$ である。

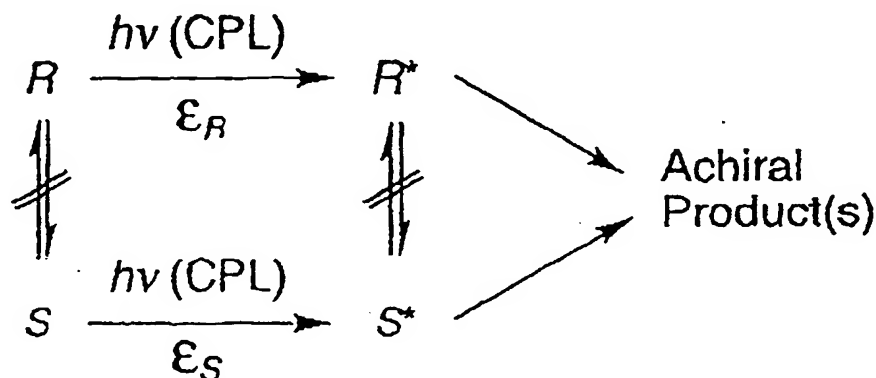
絶対不斉合成 (AAS) は対掌体区別化の態様により三つのカテゴリーに分けられている、これらは (a) 不斉光破壊、(b) 光化学的脱ラセミ化、そして (c) 光化学的不斉固定である。不斉光破壊において、ラセミ体の出発物質の中でそれぞれの対掌体は与えられた波長での *l*-および *r*-CPL による選択的励起に度合いに応じて光化学的に破壊される。

【0004】

次式は、この不斉光破壊の概要を示したものである。

【0005】

【化1】



【0006】

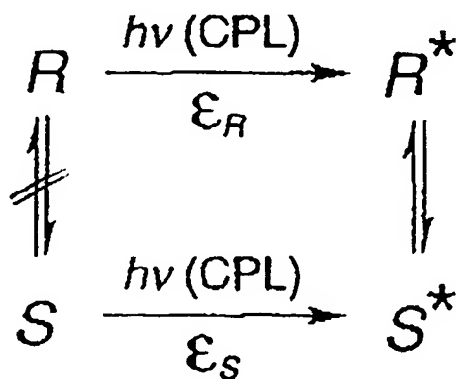
ここでは ϵ_l と ϵ_r のかわりに ϵ_R と ϵ_S が使われており、これらはそれぞれの対掌体の r —あるいは l —CPL に対するモル吸光係数である。ここで r —あるいは l —CPL を少ししか吸収できない方の対掌体は残り、出発物質の %op を増加させ、他方の対掌体は破壊され非キラル生成物が得られる。このタイプの絶対不斉合成においては、光化学的プロセスは不可逆であって、対掌体が相互交換することはない。不斉合成破壊に関しては多くの報告があり、典型的な例は樟脳とトランス-ビシクロ [4, 3, 2] ノナン-8-オンの光破壊である。

【0007】

光化学的脱ラセミ化プロセスでは、定義から光反応中の対掌体の合計濃度は変化しない。対掌体間の光化学的平衡のシフトは、次の化学式に示されているように CPL に誘導される対掌体選択的励起により起こる。しかしながら、光化学的脱ラセミ化プロセスに関する報告は、いくつかの無機化合物に対するものを除いてわずかで、光脱ラセミ化のみを受ける有機化合物はほとんど報告されていない。実際、有機化合物の対掌異性体化には常に副反応が付随しているように見える。

【0008】

【化2】



【0009】

不斉固定の光化学的プロセスは不斉破壊に非常によく似ている。ここでは、出発物質の熱的ラセミ化が起こり、そして対掌体選択的な光反応が、 r —あるいは l —CPL により誘導され、その後光学的に活性な生成物が得られる。出発物質

の熱的ラセミ化が起こらない時にはこのプロセスは不斉光破壊になる。生成物の R/S 比はモル消衰係数の比、 ϵ_R / ϵ_S に等しい。光化学的不斉固定の例は少ないが、ジヒドロヘリセンを軽油鹵してヘキサヘリセンへの 1-(2-ベンゾ[c]フェナントリル)-2-フェニルエチレンの酸化的光環化はこのカテゴリーの AAS である。

【0010】

光学活性な有用物質の創製の点においては、不斉固定の光化学的过程は絶対不斉合成法として有用なものであるが、出発物質のラセミ化の生起が要件になるという問題がある。出発物質のエナンチオマーが光化学的にラセミ化してしまうのである。

【0011】

最近報告されている G.B. Schuster 等による提案でも、1, 1'-ビナフチルピランの可逆的な新しい絶対不斉合成においても以上の問題点は解消されていないのが実情である。

【0012】

以上のように、円偏光を用いた従来の絶対不斉合成法では円偏光照射による優先的分解やエナンチオマー間の異性化の不均化を利用したものが主なものであって、新たにキラル化合物を生成するものではなく、しかも、絶対不斉合成がどうしても低濃度のレベルにとどまってしまい、エナンチオ濃縮が難しいという大きな問題があり、このことから、以上のような従来の技術に代わって、新たにキラル化合物を生成することを可能とし、エナンチオ濃縮を可能とする新しい方法の実現が是非とも必要とされていた。

【0013】

【課題を解決するための手段】

この出願の発明は、上記のとおり課題を解決するものとして、出発物質と生成物の間で光化学的に可逆であるが、常温では光化学的あるいは熱的なエナンチオマーの相互変換が生じない系において、ラセミ体等モル混合物の出発物質に r-または l-円偏光を照射して、出発物質と生成物の双方でのエナンチオマーの濃縮とともにキラル生成物を生成させることを特徴とする可逆異性化反応による

絶対不斉合成方法を提供する。

【0014】

すなわち、この出願の発明においては、従来技術とは本質的に相違するものとしての、円偏光 (CPL) の照射により誘起される新しい絶対不斉合成 (NAAS) 法が提供されるのである。ここにおいては、出発物質はラセミ体等モル混合物より成っており、その生成物はキラルである。出発物質と生成物は光化学的に互換性があり、対掌体：エナンチオマー（あるいはジアステレオマー）は常温では光化学的にも熱的にもラセミ化しない。これは従来の全ての絶対不斉合成とは異なった NAAS を与えるものである。出発物質と生成物の双方で対掌体の濃縮が起こることにより、絶対不斉合成の難題であった低濃縮の問題点が解消されることになる。

【0015】

また、この出願の発明は、出発物質の g 値を選択制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合、もしくはこの割合と生成物への転化率を調節する絶対不斉合成方法をはじめ、出発物質と生成物の双方の g 値と光定常状態 (K_{pss}) を選択制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合、もしくはこの割合と生成物への転化率を調節する絶対不斉合成方法、異性化の正逆反応を制御することにより出発物質と生成物のエナンチオマーの割合と生成物への転化率を調節する絶対不斉合成方法をも提供する。

【0016】

【発明の実施の形態】

この出願の発明は、上記のとおりの特徴を有するものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

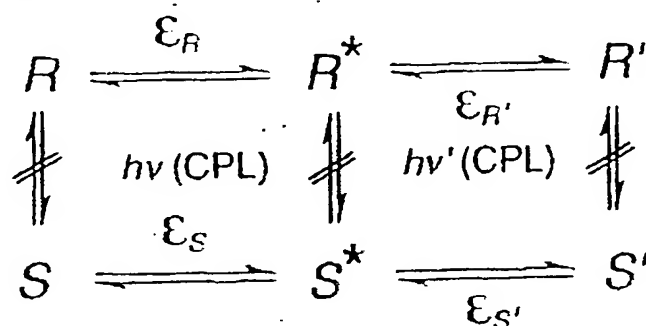
【0017】

まず、この発明の絶対不斉合成方法においては、反応の機序としては次式の二つのクラスに区分することができる。

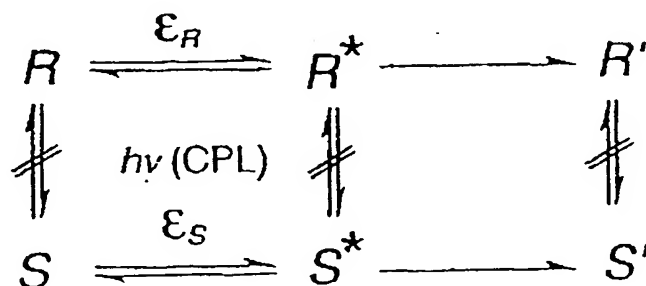
【0018】

【化 3】

Class (a):



Class (b):



【0019】

クラス (a) では、出発物質と生成物の間で、これら双方の反応成分を励起できる CPL で反応混合物が照射されているので、光化学的平衡がなりたっている。クラス (b) では、出発物質は CPL で励起されるが、生成物は入射光を吸収できないために励起されないことになる。

【0020】

上記のクラス (a) (b) のいずれの場合であっても、この発明の絶対不斉合成法では、

- 1) 出発物質と生成物との間で光化学的に可逆であること、つまり、副反応がなく、繰り返し正逆両反応を光によって行うことができること
- 2) 常温では光化学的あるいは熱的なエナンチオマーの相互変換が生じない系を対象としている。そしてさらに具体的には、円偏光照射による不斉合成反応であることから、出発物質および生成物は、

3) モル円二色性が大きいこと

4) 異性化により充分な波長変化がみられること (より好ましくは 20 mm 以上の)

が望ましい。

【0021】

以上の点が満たされるのであれば、この発明の絶対不斉合成法においては、出発物質 (生成物) の化学構造は特に限定されることはない。

たとえばこの発明における出発物質 (生成物) の代表的なものを例示すると、ノルボルナジエン誘導体-クワドリシクラン誘導体の系が挙げられる。

【0022】

ノルボルナジエンとクワドリシクランはクワドリシクランに対するノルボルナジエンの光異性化が太陽エネルギー貯蔵システムとして潜在的な応用を持っているために広範に研究されてきたものである。クワドリシクランは高度に歪んだシクロブタンの誘導体であり、光励起されたノルボルナジエンの [2+2] 分子内環化付加を經由して光化学的に調製することが可能である。クワドリシクレインの光分解あるいは熱分解によりノルボルナジエンを回収する逆反応もまた可能である。いくつかのノルボルナジエン類とクワドリシクラン誘導体の相互変換には副反応が伴わないことが報告される。そしてクワドリシクランは常温で熱的に安定である。不斉的な置換基の導入によりノルボルナジエン-クワドリシクラン系をキラルにし、円偏光: CPL 照射を使ったキラルのノルボルナジエン誘導体とクワドリシクラン誘導体の間の光異性化はこの出願の発明の絶対不斉合成法: NAAS の一つの例として示すことができる。なお、不思議なことにノルボルナジエンとクワドリシクレインの骨格がプロキラルであることはほとんど認識されていない。そして僅か 2、3 のノルボルナジエン誘導体のキラル光学特性がこれまでに報告されているのみである。実際、発明者らが知る限りでは、キラルのクワドリシクラン誘導体の光学的な分析はこれまでに報告されていない。加えて、このようなキラルのノルボルナジエンとクワドリシクレインの間の光化学的変換についての系統的な検討は行われておらず、従ってこのような光環化の立体化学的な結果はまだ知られていない。

【0023】

もちろん、この出願の発明は、ノルボナジエン誘導体-クワドリシクラン誘導体の系に限定されることはない。前記のと通りの要件を持つ任意の系であってよい。

【0024】

そして、この出願の発明においては、前記のクラス (a) (b) について反応系としての特徴を選択制御することができ、この際に、出発物質と生成物のエナンチオ濃縮、すなわち、エナンチオマーの割合と、生成物への転化を選択制御することが可能となる。

【0025】

一般的には、次のことがそのための要件として考慮される。

- 1) 出発物質の g 値を選択制御すること、
- 2) 出発物質とともに生成物の g 値も選択制御すること
- 3) 可逆的異性化反応の正逆反応を制御すること、すなわち、出発物質と生成物の間の光定常状態 (K_{pss}) を制御すること

である。

【0026】

ここで、 g 値は、前記したように、異方性因子と呼ばれるものであって、与えられた波長での r -あるいは $1 - CPL$ (円偏光) に対する光学異性体間の規格化したモル消衰係数の差として、 $\Delta \epsilon / \epsilon$ として表わされる。なお、 $\epsilon = (\epsilon_1 + \epsilon_r) / 2$ であり、 $0 \leq g \leq 2$ である。

【0027】

たとえばクラス (a) (b) のいずれかの選択に際しては、出発物質と生成物の g 値、UV吸収の点から、エナンチオ濃縮に有利かどうかを判断することができる。また、エナンチオ濃縮と転化率については、 g 値、光定常状態 (K_{pss}) の点から、選択制御することができる。たとえば転化をどこで停止させるかは、出発物質と生成物のどちらも転化に応じて %op が大きくなる場合は 100% 転化させるが、他の場合には、%op (生成物) + %op (出発物質) が最大になるような転化率で反応を停止させればよい。

【0028】

以上のような要件は、出発物質（生成物）の化学構造や官能基による修飾として、さらには照射する円偏光、照射時間等により、出発物質と生成物のキラル特性、異性化特性をコントロールすることで可能となる。

【0029】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しくこの出願の発明について説明する。

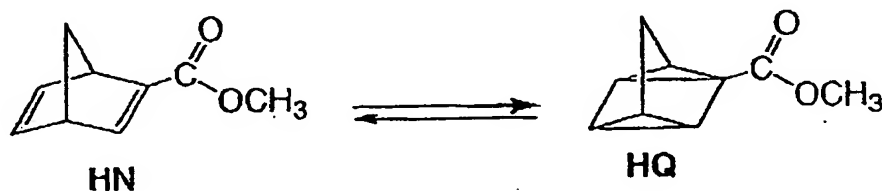
【0030】

【実施例】

以下の実施例においては、次式に示したように、メチル・ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプター-2, 5-ジエン-2-カルボキシレート（HN）とメチル・テトラシクロ〔3, 2, 0, 0^{2.7}, 0^{4.4}〕ヘプタン-1-カルボキシレート（HQ）の間の光異性化による絶対不斉合成が説明されている。

【0031】

【化4】



【0032】

<一般条件等について>

① ¹H-NMRスペクトルは400MHzのNMRスペクトロメータ(JOEL EX-400)で記録された。全ての化学シフト(δ)はTMS内部標準(0.00ppm)によりppmで報告され、J値はHzで報告されている。UVスペクトルはJASCO V-560 UVスペクトロメータで測定されや。CDスペクトルはJASCO J-720 WIあるいはJASCO J-725 CDスペクトロメータで測定された。光学回転はパーキン・エルマー社の341偏光計で測定された。HNとHQの対掌体はそれぞれのモルCDスペクトル(Δε)と比旋光度([α]_D²⁰)はキラルHPLC分析によ

り分離された対掌体の対掌体過剰度 (e e) により計算された。(一) と (+) の記号はナトリウムの D 線 (589.3 nm) で測定された光学回転の符号である。

【0033】

光分解は UV 分光級のアセトニトリル (メルク) を更に精製することはせずにその中で行った。光分解された溶液は J-725 CD スペクトロメータ、UV スペクトロメータそして CBP-1 カラム (島津) で GC (島津、GC14-A) により分析された。CPL で照射された溶液の CD 測定のために円筒容器 ($\Phi = 13$ mm; 光路長、5 mm) が用いられ、そしてこれらの CD スペクトルはオリジナルの濃度 (0.261 mM) の 70% に希釈した後測定された。

【0034】

② メチル・ビシクロ [2.2.1] ヘプター 2, 5-ジエン-2-カルボキシレート (HN)。HN は Fienemann と Hohmann の方法により合成された。無水塩化アルミニウム (22.4 g、0.17 モル) が環流コンデンサーと温度計を取りつけた 300 ml の丸底フラスコに加えられ、そしてこの氷浴中に吊り下げられた容器に 200 ml のドライのベンゼンが加えられる。メチル 2-プロピノエート (28 g、0.33 モル) が加えられ黄色く着色する。最後に、シクロペンタジエン (22.1 g、0.33 モル) が 30 分以内に一滴ずつ加えられ、そして反応混合物は 1 時間攪拌される。反応混合物は重炭酸ソーダの水溶液に注ぎこまれる。それから混合物にエーテル (200 ml) が加えられる。そして混合物は水 (300 ml) で数回洗浄される。エーテル溶液は硫酸マグネシウムの上で乾燥される。溶液からエーテルが蒸発した後、トルエンで溶出したシリカゲルのカラムを使いクロマトグラフィで粗生成物を精製する; 0.8 g (0.272 モル)、収率 82.3%;

【0035】

【表 1】

bp43.5-44°C/1Torr; $^1\text{H-NMR}$ (CDC 1₃) δ 7.65 (d, 1H, J=2.9), 6.91 (dd, 1H, J=4.4, 3.4), 6.73 (dd, 1H, J=4.4, 3.4), 3.90 (bs, 1H), 3.71 (bs, 1H), 2.15 (d, 1H, J=6.4), 2.12 (d, 1H, J=6.4), $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_1$ に対する計算値は: C, 71.98; H, 6.71. 実測値: C, 71.96; H, 6.72.

【0036】

③ メチル・テトラシクロ [3, 2, 0, 0^{2.7}, 0^{4.4}] ヘプタン-1-カルボキシレート (HQ)。HQ (2.43 g, 0.016 mol, 収率 81%) は Prinzbach の方法により合成された、 CH_3CN (160 ml) 中の HN (3.00 g, 0.020 mol) が窒素雰囲気下でパイレックスのフィルターを通して光分解された。生成物はシリカゲルを使ったクロマトグラフィ (トルエン) で精製された、そして真空下で蒸留された (bp 40-41°C, 2 Torr);

【0037】

【表 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDC 1₃) δ 3.67 (s, 3H), 2.42 (ddd, 1H, J=2.4, 1.5, 1.5), 2.27 (dd, 1H, J=4.8, 1.5), 2.17 (ddd, 1H, J=11.7, 1.5, 1.5), 2.09 (ddd, 1H, J=11.7, 1.5, 1.5), 2.00 (ddd, 1H, J=2.4, 2.4, 1.5), 1.67 (ddd, J=5.8, 4.8, 2.4), 1.58 (ddd, 1H, J=5.8, 2.4, 2.4), $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_1$ に対する計算値は: C, 71.98; H, 6.71. 実測値: C, 71.92; H, 6.75.

【0038】

④ 光学異性体の単離。それぞれの対掌体は HPLC (日本分析工業、LC-908) を用いて以下のキラル・カラムで単離された: HN はキラセル OD・カラム (ダイセル、20.0 × 250 mm) を用いて 2-プロパノール/ヘキサン (1:100) を流出液として流出分離された、HQ はキラルバック AS・カラム (ダイセル、4.6 × 250 mm) を用いて 2-プロパノール/ヘキサン (1:200) を流出液として流出分離された。

【0039】

分離された対掌体の対掌体過剰度 (e e) % は H L P C (JASCO, GULLIVER PU-980, 860-C0, UV-970) を用いて以下のように推定されている; (+) と (-) -HN に対してはキラセル OD・カラム (ダイセル, 4.6 × 250 mm) を用いて 2-プロパノール/ヘキサン (1:200) を流出液として、(+) と (-) -HQ に対してはキラルバック AS・カラム (ダイセル, 4.6 × 250 mm) を用いて 2-プロパノール/ヘキサン (1:200) を流出液として (% e e : (-) -HN, 99.4%; (+) -HN, 97.6%; (-) -HQ, 97.3%; (+) -HQ, 98.9%)。

【0040】

⑤ 光分解。HN (0.26 mM) の溶液をスプラジル石英製の矩形のセル (10 × 10 × 40 mm) に入れ、そしてセルはアルゴン雰囲気下でシールされた。自家製の CPL 光源で発生された 290 nm の r- および l- CPL でその溶液が照射された。

【0041】

楕円鏡の後ろに置かれた 500 W のキセノン・アーク・ランプ (ウシオ) が光源として使われた。光ビームが二つの鏡で平行にされた後、回折格子モノクロメータ (JASCO, CT-10) により単色化されて、熔融シリカ・レンズで収束される。光ビームは偏光装置 (Melles Griot, 03PTA403) で直線偏光とされ、そしてパネーソレイコ補償板 (島津, 691-02013-02) で円偏光にされる。円偏光度はアナライザー (Melles Griot, 03PTA403) とシリコン・フォトダイオード (浜松フォトニクス, S1336-8BQ) の組み合わせを用いて 92% と推定されている。最大値の半分の高さで CPL と直線偏光 (LPL) の幅 (f w h m) は 290 nm で 15 nm である。試料セルはセル・ホルダー中に置かれている。

実施例 1

前記のクラス (b) について、出発物質 (HN) と生成物 (HQ) の % op、および % 変換について検討した。

【0042】

① HN および HQ のキラル光学特性。HN および HQ のキラル光学特性、すなわち CD、UV スペクトル (CH_3CN 中)、そしてこれらのスペクトルから

導出される g 因子は図 1 に示される。全ての UV および CD スペクトルは CH_3CN 中で測定された。比旋光度も CH_3CN 中で測定された：(−) −HN、 $[\alpha]_D^{20} = -41.5$ ($c = 0.0624$)；(+) −HQ、 $[\alpha]_D^{20} = 322$ ($c = 0.00375$)。

【0043】

HN のモデル化合物と見なされる ノルボルナジエン や メチル・アクリレート は 約 250 nm を 超えた 吸収帯 は ない のに、図 1 (a) では (±) −HN の UV スペクトル は 229.5 と 265 nm 付近 に 二つの 吸収の 極大 を 示す。

【0044】

(+) および (−) −HN は 200–340 nm に わたって CD スペクトル を 示す (図 1 (c))。 (+) および (−) −HN に対する 異方性 因子 も また この 領域 に 二つの 極大 を 示す (図 1 (e))、これは この 領域 の 広い 吸収 が 二つの バンド から 成り立っている ことを 示唆 している。

【0045】

逆に、(±) −HN の UV スペクトル は 約 215 nm に 極大 を もち 約 240 nm に 向かって 低下 する 一つ だけの 吸収 を 示している。これは 240 nm を 超えた 吸収 を 示さない アルキル・エステル と 一致 する。(+) および (−) −HQ の CD スペクトル は 図 1 (d) に 示される ように 約 215 nm に 極大 を 示し、最初は UV と CD の 吸収 は 単一の バンド から なる ように みえる。しかしながら、異方性 因子 は 217.5 と 263.5 nm に 二つの 極大 を 示す、これは (+) および (−) −HQ の UV と CD の スペクトル は 二つの バンド から なる ことを 意味する。

【0046】

② 光環化の立体化学的な結果。HN の HQ への 光環化 の 立体化学的な 結果 は (−) −HN に対して UV と CD 分光 を 使い、HQ が 吸収 しない 波長 の 290 nm での 直線偏光 (LPL) で 照射 して 評価 した。

【0047】

図 2 (a) は CH_3CN 中の (−) −HN に 290 nm の 光 を 照射 した 時の UV スペクトル の 増加 を 示している。(−) −HN に対する 228 と 256 nm の 吸収 バンド は ゆっくり と 消えて ゆき、HQ の UV スペクトル と その 形 が 似ている

新しいバンドが約220nmに現れる。この光照射の間、二つの等吸収点が209と218nmに観測される。

【0048】

(-) -HNに290nmの光を照射した時のCDスペクトルの変化は図2 (b) に示されている。ここに、(-) -HNの229と271.5nmの吸収極大はゆっくりと減少し、そして新しい吸収極大が約215nmに現れた、そして等吸収点は207nmに観測された。

【0049】

CDとUVスペクトルの変化は、生成物が励起光を吸収できない波長で行われる(-) -HNの(+) -HQへの光環化と矛盾しない。

③ CPLによるHNの不斉光異性化。この発明の絶対不斉合成 (NAAS) は(±) -HNが290nmのr-CPLで光照射されたときに行われる。約270nmの吸収バンドは強度が弱くなり、そしてUVスペクトルに209と218nmに二つの等吸収点が観測される。同様のUVスペクトルにおける変化はHNが290nmのl-CPLあるいはLPLで照射された時にも観測される(図3)。

【0050】

図4は290nmでr-あるいはl-CPLとLPLで照射されたときの、(±) -HNに対する照射時間と変換との間の関係を示す。HNだけが光を吸収する280nmのUV吸収の強さで変換は決められている。二つの軌跡はお互いに重なり合うので入射するCPLとLPLの強度はほとんど同一のようである。

【0051】

HNが290nmのl-およびr-CPLで照射された時に起こるCDスペクトルにおける変化は図5 (a) に示されている。約215と約270nmに観測される二つのピークが照射中により強くなっている。(±) -HNの照射に対するCDスペクトルのシュミレーションが図5 (b) にのせてある。(-) -HNが290nmのr-CPLにより選択的に励起されて、(+) -HNの濃縮という結果になっていることが予想される。

【0052】

CDスペクトルを測定した後、反応混合物はGCでビフェニルを内部標準として分析される。UVスペクトルとGC分析はHNとHQのトータルの濃度はCPL照射後も保持され、そしてGCにより副生物は検出されず、したがってCH₃CN中のHNのHQへの光異性化は全く副反応なしに進行する。UVスペクトルにおける等吸収点の存在もまた定量的な変換を裏づける。

【0053】

光環化は単分子反応であることはよく知られている。したがってHNの減少は常にHQの濃度の増加に等しい。HNの溶液が290nmのr-CPLで照射された時、CDスペクトルは(+) - HNのCDスペクトルと(+) - HQの $\Delta\epsilon$ スペクトルの1:1の比の混合であるはずである。図5(b)に示されたスペクトルはこの仮説に基づいてつくられたものであり、実験的に得られたスペクトル(図5(a))と完全に一致する。

【0054】

図5(a)に示されている約280nmのCDの吸収バンドはHNが290nmのCPLで照射された時のHNのエナンチオ的濃縮を反映している。ここで(±) - HNの $\Delta\epsilon = 0$ 、そして約220nmの吸収バンドはHNが290nmのCPLで照射された時にHQのエナンチオマーの同時濃縮を反映している。しかしながら、(+) - HNと(-) - HNの $\Delta\epsilon$ の大きさはこの波長では0であるので、HQのエナンチオマー濃縮はCDの245nmにおける吸収から推定できる。

【0055】

図6はCPLで照射されたHNのCD吸収の大きさと照射時間の間の関係を示す。280nmにおける吸収が最初は増加し、そして平坦化する。HNの濃度は図3に示されているように照射の全期間にわたって減少する。これは全反応期間にわたって%opが発展することを意味する。

【0056】

HNとHQの%opはCDとUVの測定から得られるそれぞれの種の濃度値を使って計算され、図7(a)にHNの%opが%変換に対してプロットされている。図7(a)は、HNの%opは%変換とともに増加することを示している。

【0057】

CPLの照射時に、245nmのCDバンドは最初に増加しそれから一定となる、そして図3に示されているようにHQの濃度はこの期間中増加する。このことは図7(b)に示されるように(+)および(-)-HNの対掌体濃縮がCPLの照射により減少することを意味する。

【0058】

図7(a)の太線は290nmにおけるgの観測値($g=0.012$)を、本来はラセミ混合物の立体選択性光破壊に適用されたKaganによる次式(1)に入れて計算されたものである。そのカーブは実験データとよい一致を示している。したがって、290nmのr-およびl-CPLで照射された(±)-HNは結果として(+)および(-)-HNをそれぞれ濃縮し、そして280nmでの%opの挙動は式(1)に従う。

【0059】

【数1】

$$x = 1 - (r + s) = 1 - \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{\frac{1}{2}} \frac{1}{(1-y^2)^{1/2}} = 1 - \frac{1}{2} \left\{ \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{\frac{1}{2} + \frac{1}{2}} + \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{\frac{1}{2} - \frac{1}{2}} \right\} \quad (1)$$

【0060】

(gは出発物質の異方性因子を示している)

このKaganの式(1)をベースとして若干理論的に検討すると、まず、図8(a)はCPL照射時での出発物質の%opの変換%への依存性を示したものであるが、%opのカーブは式(1)を用いて色々なg因子をもつ出発物質に対して計算されている。全てのケースで、出発物質の%opは反応の最終段階で100%に近づく。したがって、290nmでr-あるいはl-CPLでHNを照射すると、究極的にはそれぞれ100%opの(+)と(-)-HNを得るであろうことが考えられる。

【0061】

生成物の%opと変換%の間関係についてみると、R'とS'を出発物質とし

ての R と S の生成物用に用いられている記号であるとする場合、生成物に対する
 エナンチオマー過剰度 y' は、もし光環化にラセミ化や副反応が伴わなければ、
 y と x によって式 (2) と (3) のように表される：

【0062】

【数2】

$$\begin{aligned}
 y' &= \frac{([R'] - [S'])}{([R'] + [S'])} = \frac{([R]_0 - [R]) - ([S]_0 - [S])}{([R]_0 - [R]) + ([S]_0 - [S])} \\
 &= \frac{-([R] - [S])}{([R]_0 + [S]_0) - ([R] + [S])} = \frac{-\{([R] - [S])/([R] + [S])\}}{\{([R]_0 + [S]_0)/([R] + [S])\} - 1} \quad (2)
 \end{aligned}$$

$$y' = -\frac{y(1-x)}{x} \quad (3)$$

【0063】

図 8 (b) は光照射をした時の生成物の %op の変換 % への依存性を示したもの
 であって、%op の値は異なった g 因子をもつ色々な出発物質に対してそれらを式
 (3) に入れ、式 (1) で計算されていると x と y の値を用いて計算されている。
 このシュミレーションは生成物の %op は反応の初期には $(g/2) \times 100$ (%)
 であり、究極的には最終ステージで 0 に近づくことを示している。これはま
 た $x \rightarrow 0$ の時の y' の極限值によっても立証される。

【0064】

【数3】

$$\lim_{x \rightarrow 0} y' = \lim_{x \rightarrow 0} \left(-\frac{dy}{dx}\right) = \lim_{x \rightarrow 0} \frac{1}{-\frac{dx}{dy}} = \frac{g}{2} \quad (4)$$

【0065】

図 8 (b) は、 g 因子が大きいときには生成物の %op は 50 % 変換点でシャ
 ープに低下するが、 g 因子が小さいときには最初の %op は低い、生成物の %op の

減少は反応のまさに最終ステージでのみ起こることを示している。

【0066】

Kagan 等は CPL で誘導される光破壊の最初のステージの生成物の %op は $(g/2) \times 100 (\%)$ であるべきだと考えた。しかしながら、この示唆に導くべき y' の x への依存性については何ら示唆されていない。

【0067】

式 (1) を導出したときに Kagan は不斉光反応 (光反応) の速度定数はそれぞれのモル吸収係数 ϵ_R および ϵ_S に比例すると仮定した。これは溶液の濃度が非常に低く %吸収が近似的に濃度に比例する時に正当化することができる。そこで、実験で 290 nm における溶液の吸光度を常に 0.1 より低く保った。

【0068】

図 7 (b) の太線は式 (3) を描き、また実験データとよい一致を示している。生成物の対掌体過剰度はだんだんと減少し光異性化の最終ステージでは 0 に近づく。図 7 (b) の理論カーブはまた生成物 (HQ) の %op が初期には $g/2$ 、すなわち 0.6 %であることを示しており、そしてこれも実験的に実証されている。生成物の %op は前記の式 (1) - (4) で精確に予測することができる。

【0069】

④ 以上のとおり、この発明の新しい絶対不斉合成 (NAAS) 法が、ラセミ体の HN のキラルな化合物 HQ への光異性化について検証されたもともとはラセミ混合物の光破壊のために適用された出発物質の %op に対する Kagan の式が、ラセミ混合物の光異性化に対しても有効であること、また、生成物の %op の分析に使いうる方法として、Kagan の式 (1) から導いた式 ((2) ~ (4)) が有用であることが確認された。

【0070】

そして具体的にも次のことが確認された。

HN と HQ のキラル光学特性が CH_3CN 中で調べられ、(−) − HN は HQ の非吸収波長 (290 nm) の LPL で照射された時、(+) − HQ に異性化し、そして (+) − HN は同じ条件下で (−) − HQ に異性化する。光異性化は全く副反応なしで進行する。HN が 290 nm の r-CPL で照射された時、(+

) -HNと (+) -HQ 対掌体の濃縮が起こり、290 nm の 1-CPL での照射に対して逆の関係が観察される。この反応は Kagan の式 (1) に従い、この故に CPL の照射によりほとんど 100% の変換のところで HN の対掌体の濃縮が 100% op に増加する。HQ の対掌体の濃縮はだんだんと減少し、そして最終スラージで 0 に近づく。生成物の %op と変換 % との関係は出発物質の g 因子に著しく依存する。生成物の初期の %op は $(g/2) \times 100 (\%)$ (ここでは 0.6%) であり、式 (1) に一致する。もし出発物質の g 因子を使えば出発物質の %op と生成物の %op との双方を約 50% 変換で 40% 以上を得ることができることをこれらの結果は示している。

実施例 2

前記のクラス (a) について検討した。

【0071】

① まず、前記の実施例 1 においては次のことが確認されている。

すなわち、HN-HQ 系の光異性化のキラル光学的 (chiroptical) 性質がアセトニトリル中において確認されている (図 7)。HQ が励起光を吸収しない波長 (290 nm) で HN を照射した場合、(-) -HN が (+) -HQ に異性化し、アセトニトリル中での HN の HQ への異性化は、何の副反応も起こさずに、進行する。

【0072】

従って、その波長で HN を照射した場合、(+) -HN は、(-) -HQ に異性化する。

実施例 1 においては、前記のクラス (b) としての一方向の光異性化が扱われている。この場合には、出発物質及び生成物質の %op と転化の関係は、出発物質の g 値に当然依存する。生成物質の %op (%ee) は転化により減少する。また、検討により、生成物質の %op (%ee) は、反応の初期段階では $(g/2) \times 100\%$ であり、最終段階ではゼロに近づくことが示された。生成物質は CPL 照射により励起されないために、生成物質の g 値は出発物質の %op に影響しない。

【0073】

出発物質及び生成物質の %op (%ee) の挙動は、初期段階での CPL 照射によ

る一方向光異性化に類似している。出発物質の%op (%ee) は、ゼロであり、生成物質の%op (%ee) は、始めは $(g/2) \times 100$ である。

【0074】

しかしながら、光異性化の進行と共の逆光異性化においては、生成物質は、CPL照射により励起されはじめる。そこで、生成物の g 値の影響が転化とともに出発物質の%opに寄与しはじめることになる。

【0075】

② そこでまず理論的な観点で検討する。

単色光の励起下における光異性化反応の速度式の一般的表現としての次式 (5)

【0076】

【数4】

$$\frac{dC}{dt} = -I_{ex} (1 - 10^{-Abs}) \frac{\epsilon C}{Abs} \phi \quad (5)$$

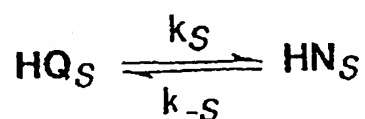
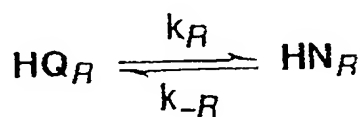
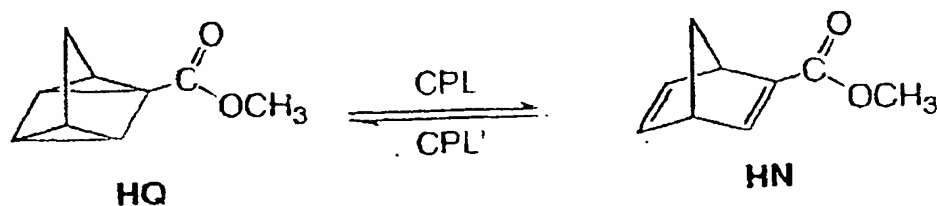
【0077】

(式中、 C は光異性化反応物の濃度であり、 I_{ex} は吸収される光の強度 ($I_0 - I$) であり、 Abs は試料の吸収度であり、 ϵ_s は試料の分子吸光度であり、 ϕ は光化学反応の量子収率であり、 t は反応時間である。)

をベースとして考えることができる。そして次の光異性化反応

【0078】

【化5】



【0079】

については、転化とHQ及びHNの%opの間の関係を示す式を得るために、転化 x は次のように定義される。

【0080】

【数5】

$$x = \frac{C_N}{C_0} = \frac{C_{NR} + C_{NS}}{C_0} = \frac{C_0 - (C_{QR} + C_{QS})}{C_0} \quad (6)$$

【0081】

HQの op_Q (%op) とHNの op_N (%op) は、次のように定義される。

【0082】

【数6】

$$op_Q = \frac{C_{QR} - C_{QS}}{C_{QR} + C_{QS}} \quad (7)$$

$$op_N = \frac{C_{NR} - C_{NS}}{C_{NR} + C_{NS}} \quad (8)$$

【0083】

式(6), (7) および (8) から次式となる。

【0084】

【数7】

$$op_N = -op_Q \frac{1-x}{x} \quad (9)$$

【0085】

1-CPLによるQのR異性体(QR)の消光係数は、r-CPLによるQのS異性体(QS)の消光係数と同じである。このように、 g_Q は次のように書き換えられる。

【0086】

【数8】

$$g_Q = 2 \frac{\epsilon_{QR}^r - \epsilon_{QR}^l}{\epsilon_{QR}^r + \epsilon_{QR}^l} = 2 \frac{\epsilon_{QR}^r - \epsilon_{QS}^r}{\epsilon_{QR}^r + \epsilon_{QS}^r} = 2 \frac{k_R - k_S}{k_R + k_S} \quad (10)$$

【0087】

r-CPLによる励起に対しては、 k は ϵ_r (r-CPLに対する ϵ) に比例する。1-CPLによる励起に対しては、符号は逆になる。平易には、次の説明においては、r-CPLによる励起に対する式だけが示される。 g_N の定義は式(8)で同じように定義される。

【0088】

式(10)を用いて、次の関係が導かれる。

【0089】

【数9】

$$\frac{k_s}{k_R} = \frac{1 - \frac{g_Q}{2}}{1 + \frac{g_Q}{2}} \quad (11)$$

$$\frac{k_s}{k_R} = \frac{1 - \frac{g_N}{2}}{1 + \frac{g_N}{2}} \quad (12)$$

【0090】

光定常状態での変換率(K)は、次のように定義される。

【0091】

【数10】

$$K = \frac{k_R}{k_{-R}} \quad (13)$$

【0092】

g_Q 、 $g_N < 1$ の場合には、次式となる。

【0093】

【数11】

$$K \equiv \frac{\epsilon_{HQ} \phi_Q}{\epsilon_{HN} \phi_N} \quad (14)$$

【0094】

光定常状態でのHQの%opは、K、 g_Q 及び g_N により、次のように表される。

【0095】

【数12】

$$\sigma_{PQ}^S = \frac{1}{2} \frac{g_N - g_Q}{\frac{1}{K} \left\{ 1 - \left(\frac{g_N}{2} \right)^2 \right\} + \left(1 - \frac{g_N}{2} \frac{g_Q}{2} \right)} \quad (15)$$

【0096】

g_Q 、 $g_N < 1$ の場合には、

【0097】

【数13】

$$\sigma_{PQ}^S \equiv \frac{1}{2} \frac{g_N - g_Q}{\frac{1}{K} + 1} = \frac{1}{2} \frac{K}{1 + K} (g_N - g_Q) \quad (16)$$

【0098】

である。

式(6)を考慮すると、 x^S は次のように表される。

【0099】

【数14】

$$x^S = \frac{C_{NR}^S + C_{NS}^S}{C_0} \equiv \frac{K}{1 + K} \quad (17)$$

【0100】

従って、次のとおりとなる。

【0101】

【数 15】

$$\text{op}_N^S = -\text{op}_Q^S \frac{1-x^S}{x^S} \equiv -\text{op}_Q^S \frac{1}{K} = \frac{1}{2} \frac{1}{1+K} (g_Q - g_N) \quad (18)$$

【0102】

以上と同じ方法で、HQの代わりにHNのエナンチオマーのラセミ混合物で反応が開始された場合についても同様にして数式化することができる。

③ そこで、数値シミュレーションを試みる。

【0103】

既知のパラメーター、 g_Q 、 g_N および K を用いることにより、次式が導かれる。

【0104】

【数 16】

$$\frac{C_{QR}}{C_0} = \frac{1}{2} \frac{K}{K+1} + \frac{1}{2} \frac{1}{K+1} e^{\left\{ -k_R t \left(1 + \frac{1}{K} \right) \right\}} \quad (19)$$

$$\frac{C_{QS}}{C_0} = \frac{1}{2} \frac{M}{KL+M} + \frac{1}{2} \frac{KL}{KL+M} e^{\left\{ -k_R t \left(L + \frac{M}{K} \right) \right\}} \quad (20)$$

$$L = \frac{k_S}{k_R} = \left(1 - \frac{g_Q}{2} \right) \left(1 + \frac{g_Q}{2} \right)^{-1} \quad M = \frac{k_S}{k_R} = \left(1 - \frac{g_N}{2} \right) \left(1 + \frac{g_N}{2} \right)^{-1}$$

【0105】

これらの表現において、項、 $\exp(-k_R t)$ は反応の進行の目安として使用される。しかしながら、この項の値は反応の転化に依存する。従って、この項の代わりに、値 x が反応の進行の目安として使用される。

【0106】

【数 17】

$$x = \frac{C_N}{C_N + C_Q} = \frac{C_0 - C_Q}{C_0} = 1 - \left(\frac{C_{QR}}{C_0} + \frac{C_{QS}}{C_0} \right) \quad (21)$$

【0107】

これらの関係式 (A) (20) および式 (21) により、 $\exp(-k_R t)$ の値は x の値に 1 : 1 で対応する。 $\exp(-k_R t)$ を目安のパラメーターとして用いることにより、与えられた x の値に対して、 C_{QR}/C_0 と C_{QS}/C_0 の値が計算される。 C_{QR}/C_0 と C_{QS}/C_0 の値を得れば、式 (19) (20) を用いることにより、HQ と HN の光学純度が計算される。 x と op の間の関係を決定する調節可能なパラメーターは、 g_Q 、 g_N 及び K の 3 つだけである。

<A>%op に及ぼす g 値の符号と絶対値の影響。

【0108】

図 9 は、生成物質の g 値の符号がどの位、出発物質及び生成物質の %op に影響するかを検討するために、式 (9)、(14)、(19) 及び (20) でシミュレーションした結果を示したものである。シミュレーションは、ケース 1 ($g_Q \cdot g_N > 0$: $g_Q = 0.0074$ と $g_N = 0.0074$ 、 $g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.0074$; $K = 0.66$)、ケース 2 ($g_Q \cdot g_N < 0$: $g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.0074$ 、 $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.0074$; $K = 0.66$) の仮定のケースについて行われている。

【0109】

式 (10) によれば、ケース 1 においては $k_R > k_S$ 及び $k_{-R} > k_{-S}$ であり、ケース 2 においては $k_R > k_S$ 及び $k_{-R} < k_{-S}$ である。

ケース 1 においては、図 9-(a) に示されるように、出発物質 (HQ) の %op は、転化の初めには増加し、中頃には減少する。光定常状態 (pss) では、それはゼロに達する。ケース 2 においては、出発物質 (HQ) の %op は転化により増加し、pss で最大に達する。

【0110】

他方、図9-(b)に示されるように、ケース1における生成物質(HN)の%opは、反応の初めには減少し、p s sでゼロに達する。ケース2における生成物質(HN)の%opは、転化により増加し、p s sで最大に達する。

【0111】

ケース2においては、出発物質(HQ)の%op及び生成物質(HN)の%opの双方は、反応の進行により増加する。一般に、出発物質の%op及び生成物質の%opの双方は、出発物質のg値の符号が生成物質のその逆である場合には、増加する傾向がある。

【0112】

生成物質(HN)の%opのこれらの挙動は、出発物質(HN)の生成物質(HQ)へのCPL照射による一方向の光異性化を扱った、実施例1の結果とかなり異なる。

【0113】

図9によって、出発物質のg値の符号が、CPL照射での生成物質のそれと同じである場合には、出発物質の対掌体の富化は転化により抑制され、生成物質のg値の符号が、その波長で出発物質のその反対である場合には、出発物質の対掌体の富化は転化により増幅されることが示唆される。

【0114】

このように、この発明の絶対不斉合成:NASSにおいては、CPL照射波長での出発物質のg値の符号が生成物質のそれと同じであるか否かは、出発物質及び生成物質の%opと転化との間の関係に著しい影響を及ぼすことが考えられる。
 $\langle B \rangle$ %opに及ぼすKの値の影響。

【0115】

図10は、 $g_Q \cdot g_N < 0$: $g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.0074$ 及び $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.0074$ のケースについて式(9)、(14)、(19)および(20))によりシュミレーションして得られた。このシュミレーションは、出発物質及び生成物質の%opと転化との間の関係にKの値が如何に影響するかを示す。

【0116】

図10(a)は、 k が1未満の場合、出発物質の%op(HQ)は転化により増加し、 K が1を超える場合、出発物質の%opは転化により減少することを示す。極端なケースにおいて、 k が ∞ の場合(反応が一方向の反応(前記のクラス(b):実施例1)であることを意味する)、出発物質の%opは反応の終わりで100%opとなる。しかしながら、図10(b)は、 K が大きくなる程、生成物質の%op(HN)は穏やかに減少することを示す。 K が ∞ の場合、生成物質の%opは反応の終わりで0%opとなる。このように、関係は一方向の反応におけるのと同じである。

【0117】

このように、 K は、出発物質及び生成物質の%opと転化との間の関係、特に出発物質についての関係に、著しい影響を及ぼすことが考えられる。

<C>HN-HQ系についてのパラメーターを用いるシュミレーション。

【0118】

上記のシュミレーションにおいては、パラメーターの値は任意に与えられた。次に、出発物質及び生成物質の%opと転化との間の関係を、HQ及びHNの実際のキラル光学的性質に基づく現実の系についてシュミレーションした。CPL照射の波長は前出の、図1に示されるHQとHNの実際のキラル光学的性質を考慮して選択された。

【0119】

図1(c)~(f)に示されるように、(-)-HQの $\Delta\epsilon/\epsilon$ の符号は、<245nmの波長での(-)-HNのそれと異なる。同様の、(+)-HQの $\Delta\epsilon/\epsilon$ の符号は、<245nmの波長での(-)-HNのそれと異なる。

【0120】

従って、上記の議論から誘導される結果を考慮して、

ケース(1) λ_{CPL} (CPL照射波長) = 245nm ($g_Q = \pm 0.0074$ と $g_N = 0$, $K = 0.66$)

ケース(2) $\lambda_{\text{CPL}} = 255\text{nm}$ ($g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.005$ 、あるいは $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.005$, $K = 0.$

ケース (3) $\lambda_{\text{CPL}} = 250 \text{ nm}$ ($g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.003$ 、
あるいは $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.003$ 、 $K = 0.5$)

ケース (4) $\lambda_{\text{CPL}} = 215 \text{ nm}$ ($g_Q = 0.007$ と $g_N = 0.003$ 、あ
るいは $g_Q = -0.007$ と $g_N = 0.003$ 、 $K = 1$)

の4つの波長が選択された。

【0121】

ケース (1) においては、HQは245 nmのCPLにより照射され、HQはCPLによりエナンチオマー選択的に励起される。しかしながら、(+)-および(-)-HNの $\Delta\epsilon/\epsilon$ は、245 nmでゼロであるために、HNの励起には選択が働かない。HNについてのCPLの役割は、HNに対するLPLと同じであり、CPLはHNをHQに非エナンチオマー選択的に異性化するだけである。

【0122】

ここで、エナンチオマーの富化がCPL照射により起こる場合の、出発物質及び生成物質の%opの符号を定義する。HQとHNのエナンチオマーの絶対配置が未だに決定されていないために、これを行わなければならない。CPLにより照射される出発物質(ラセミ化合物)が照射波長で+側のCD信号を示す場合には、%opの符号は、+と定義され、また、逆も成り立つ。従って、出発物質の%opの符号が+である場合には、生成物質の符号は必然的に-であり、逆も成り立つ。

【0123】

HQを250 nm(ケース(2))及び255 nm(ケース(3))のCPLにより照射する場合には、CPLはHQのキラルなソースとして機能するだけでなく、HNのキラルなソースとしても機能する。HQのg値の符号も、この波長のHNのそれと同じである。

【0124】

ケース(4)においては、HQは215 nm(ケース(4))のCPLにより照射され、CPLはHQとHNの双方のキラルなソースとして機能する。しかしながら、HQの各エナンチオマーのg値の符号は、CPL照射波長でHNと反対

である。

【0125】

従って、式 (9)、(14)、(19) および (20) によるシュミレーションによって、CPL 照射による HQ から HN への逆光異性化の典型的な例が示される。

【0126】

シュミレーションの結果を図 11 に示した。これらのシュミレーションにより、出発物質の %op (HQ) は、いずれのケースにおいても、反応の進行と共に増加することが示唆される。しかしながら、生成物質の %op (HN) は、ケース (1)、(2) 及び (4) においては反応の進行と共に減少するが、ケース (2) における %op は転化により増加する。更に、ケース (2) のシュミレーションとケース (3) のシュミレーションを比較すると、出発物質 (HQ) の g 値の大きさは互いに同じであるが、生成物質の %op (HN) の傾向は逆である。図 1 に示されるように、出発物質 (HQ) 及び生成物質 (HN) の双方の g ($\Delta \epsilon / \epsilon$) の符号は、ケース (3) のそれと同じである。ケース (2) とケース (3) の間には、生成物質 (HN) の g (g_N) の大きさに小さな差がある (g_N (ケース (2)) ; 0.003、 g_N (ケース (3)) ; 0.005)。ケース (2) とケース (3) の間にもまた、 K の若干の差がある (K (ケース (2)) ; 0.5、 K (ケース (3)) ; 0.23)。このように、これらのシュミレーションは、生成物質の g 値と光定常状態が生成物質の %op と転化率の間の関係に影響する、HQ-HN 系に対するこのシリーズの式 (9)、(14)、(19) 及び (20) の示唆をグラフ的に例示する。

<D> 一方向プロセスへの式の適用。

【0127】

更に、生成物質 (g_Q) の g 値とこれらの式における PSS (C_{NR}^S 及び C_{NS}^S) での出発物質の濃度がゼロに置換され、次の式

【0128】

【数 18】

$$r = \frac{C_{NR}}{C_0} e^{-k_{NR}t} \quad (22)$$

$$s = \frac{C_{NS}}{C_0} e^{-k_{NS}t} \quad (23)$$

【0129】

が立てられる場合には、これらの式は、一方向プロセス（この発明の絶対不斉合成：NASSにおけるクラス（b））に適用され得る。

従って、このシリーズの式（（9）、（14）、（19）及び（20））は、若干の置き換え（式（22）及び（23）等の）を伴って、前記実施例1に示した式に書き換えられる。

【0130】

このように、これらの式は、新しい絶対不斉合成のいずれのタイプを解析するのにも適用され得るのみならず、不斉光破壊にも適用され得る。

言い換えれば、不斉光破壊は、一般的な光異性化、すなわちこの発明の新しい絶対不斉合成（NAAS）の一部にすぎないという意味である。

【0131】

このように、これらの式は若干の変形を伴って、絶対不斉合成及び不斉光破壊を含めて、いかなる種類の一般的な光異性化にも適用され得る。

④ 実験結果とシュミレーションとの比較評価

<A> 245 nmで照射されたHQ。

【0132】

245 nmで1-CPLにより照射されたHQの溶液のUVスペクトル変化を図12に示した。245 nmでの1-CPLによる光照射により、約270 nmでの吸収が更に強くなり、UVスペクトル2つの等吸収点が約208 nmと約212 nmに観測された。HQの溶液を245 nmでr-CPL及びLPPLにより照射した場合に、UVスペクトルの類似の変化が観測された。

【0133】

ビフェニルを内部標準としたGCを用いて、溶液を分析した。GCのチャートには、HQとHNを除いて他の信号は一切観測されず、HQとHNの総量が保持された。このように、UVスペクトル2つの等吸収点と溶液のGC分析の観測によって、HQがいかなる副反応も起こさずに、HNに光化学的に異性化したことが示される。従って、HQは、245 nmでの光照射により、HNに異性化するため、HQからHNへの転化は、生成物質HNの濃度を反映する280 nmでのUV吸収の強度により測定された。図13は、HQの溶液を245 nmでCPL及びLPLにより照射した場合の、転化と照射量の関係を示したものである。

【0134】

245 nmでl-及びr-CPLにより照射されたHQの溶液についての典型的なCDスペクトルの変化を図14に示した。CPL光照射により、2つの消光ピークが約215 nmと約270 nmに観測され、強度は更に強くなった。

【0135】

図15は、HQの溶液を245 nmでr-CPLにより照射した場合、何のCDスペクトルが観測されるかをシュミレーションした結果である。HQの溶液を245 nmでr-CPLにより照射した場合、(−)-HQが優先的に励起され、245 nmでのr-CPLによる照射の結果、(+)-HQが優先的に残った。(+) -HNが(−)-HQに異性化するために、r-CPLにより励起された(−)-HQは(+)-HNに異性化する。これは、実施例1に記載されており、異性化はいかなる副反応も伴わない。光異性化が一分子反応であることはよく知られている。従って、HQの溶液は245 nmでr-CPLにより照射した場合のCDスペクトルは、(+)-HQのCDスペクトルと(+)-HNのCDスペクトルからなり、その構成比は初期段階で1:1である。光異性化の継続後、約245 nmでは、HNの ϵ はHQのそれよりも大きく、HNはCPL照射により励起され始めるために、約215 nmのCD消光は約270 nmでのそれよりも強くなる。いずれにせよ、245 nmでr-CPLにより照射されたHQの溶液のCDスペクトルは、図15の太線として描かれている類似のスペクトルを示すはずである。同じ方法で、HQの溶液を245 nmでl-CPLにより照射した場合、CDスペクトルは、(−)-HQのCDスペクトルと(−)-HNの

CDスペクトルからなることが認められるはずである。シュミレーションにより得られるCDスペクトルの形状は、図15に示される観測CDスペクトルに類似している。

【0136】

従って、上記のシュミレーションによって、245nmでCPLにより照射されたHQの異性化により生成された約280nmでのCDスペクトルの変化は、HNの変化を反映し、約220nmでの変化は、245nmでCPLにより照射されたHQの異性化により起こされたHNの変化を反映していることが示されている。(+) - 及び (-) - HQが280nmでいかなるCD消光も持たないために、(+) - HN及び(-) - HNの富化は、280nmでのCD消光から測定された。(+) - 及び(-) - HNの $\Delta \epsilon$ の大きさが245nmでゼロであるために、(+) - HQ及び(-) - HQのエナンチオマーの富化は、245nmでのCD消光から測定された。

【0137】

図16は、CPLにより照射されたHQの溶液のCD消光の大きさと照射量の関係を示す。CPL照射により、245nmと280nmでのCD消光は、最初増加し時間と共に一定であった。図13に示されるように、280nmでのUV吸収の強度も、245nmでのCPL照射により一定になった。%opと転化(HQからHNへの光異性化の進行)の間の関係は、CD測定及びUV測定から導かれるこれらの結果から得られた。従って、約280nmでのCDスペクトルの変化は、245nmでCPLにより照射されたHQの異性化により起こされたHNの変化を反映する。(+) - 及び(-) - HQは、280nmでいかなるCD消光ももたないために、(+) - HN及び(-) - HNの富化は、280nmでのCD消光から測定された。(+) - 及び(-) - HNの $\Delta \epsilon$ の大きさは、245nmでゼロであるために、(+) - HQ及び(-) - HQの対掌体の富化は、245nmでのCD消光から測定された。

【0138】

図17は、図1.1(1)に示される実験結果とシュミレーション結果を示し、互いに良好な一致を示す。このように、HQの%opは転化と共に増加し、HNの

%opは転化と共に減少する。そして光定常状態で、HQの%opは最大に達し、HQの%opは最小に達する。

 255 nmで照射されたHQ。

【0139】

255 nmでCPLにより照射されたHQのUVスペクトルの変化は、図12に示されるものと極めて類似していた。255 nmでのCPLによる光照射により、約270 nmでの吸収が更に強くなり、UVスペクトル2つの等吸収点も、約208 nmと約212 nmに観測された。ビフェニルを内部標準としたGCを用いて、溶液を分析した。結果は、この光反応がいかなる副反応も伴わないことを示した。これらのことは、ケース(1)で観察される結果と全く同じであった。従って、HQからHNへの転化は、ケース(1)の類似の方法で280 nmでのUV吸収の強度により測定された。

【0140】

典型的なCDスペクトルの変化もまた、図14に示されるケース(1)のものと極めて類似していた。従って、(+)-HN及び(-)-HNの富化は、280 nmでのCD消光から測定され、(+)-HQ及び(-)-HQのエナンチオマーの富化は、245 nmでのCD消光から測定された。

【0141】

図18は、図11(3)に示される、実験結果とシュミレーション結果を示し、互いに良好な一致を示す。このように、HQの%opは転化と共に増加し、HNの%opもまた転化と共に増加する。そして光定常状態で、HQの%opは最大に達し、HQの%opは最小に達する。

<C> 245 nmで照射されたHN。

【0142】

HNからHQへの可逆的光異性化について式(9)、(14)、(19)及び(20)に類似の式で理論的にシュミレーションし、典型的なケース： $\lambda_{CP} = 245 \text{ nm}$ ($g_N = 0$ と $g_Q = \pm 0.0074$ 、 $K = 0.58$) (このケースについてのシュミレーションが出發物質及び生成物質の%opと転化の間に対してg値の対の顕著な影響を及ぼすために) について、出發物質及び生成物質の%

opと転化の間の関係を実験的に検討した。

【0143】

245 nmでCPLにより照射されたHNの溶液のUVスペクトル変化は、実施例1に示されるものと極めて類似していた。245 nmでのCPLによる光照射により、約270 nmでの吸収は更に弱くなり、UVスペクトル2つの等吸収点も約208 nmと約212 nmに観測された。結果は、この光反応がいかなる副反応も伴わないことを示した。これらのことは、ケース(1)、(3)で観察される結果と全く同じであった。従って、HNからHQへの転化は、ケース(1)、(3)の類似の方法で280 nmでのUV吸収の強度により測定された。

【0144】

このケースにおける典型的なCDスペクトルの変化もまた、図14に示されるケース(1)のものと極めて類似していた。従って、(+)-HN及び(-)-HNの富化は、280 nmでのCD消光から測定され、(+)-HQ及び(-)-HQの対掌体の富化は、245 nmでのCD消光から測定された。

【0145】

ここで、再度、対掌体の富化がCPL光照射により起こされる場合における、出発物質及び生成物質の%opの符号を定義する。CPLにより照射される出発物質(HN)が+側のCD信号を示す場合には、%opの符号は+として定義され、逆もまた成り立つ。従って、出発物質(HN)の%opの符号が+である場合には、生成物質(HQ)の符号は必然的に-であり、逆もまた成り立つ。ここで、HNが245 nmでゼロであるため、CPL照射による対掌体の富化は、HNからHQへの光異性化の初期段階では起こらない。CPLは、HNのキラルの源としては作用しない。しかしながら、CPLは、HNの光異性化により生成するHQのキラルの源としては作用する。HQはCPLにより励起され、HNからHQへの転化によりHQのエナンチオマーの富化が進行する。結果として、HNのエナンチオマーの富化も転化により進行する。HNはl-CPLにより励起され、(+)-HQが優先的に励起され、(-)-HNに異性化する。逆もまた成り立つ。このように、HNはl-CPLにより励起され、HNの%opは-であり、HQの%opは+であるべきである。HNはr-CPLにより励起され、HNの%opは

+であり、HQの%opは-であるべきである。

【0146】

図19は、アセトニトリル中のHNを245nmでCPLにより照射したケースについての上記のシュミレーションと実験結果を示す。シュミレーションと実験データの間の良好な一致が観察された。HNとHQの%opは転化と共に同時に増加し、光定常状態では、これらの%opは互いに同じ値に達した。

【0147】

⑤ 以上詳しく説明したとおり、CPL照射によるHQとHNの間の光異性化についての理論式とパラメーターを用いて、数値シュミレーションを試みた。シュミレーションは、実験データと良好な一致を示した。これらの結果により、この発明の絶対不斉合成におけるクラス(a)が存在することが立証され、また、出発物質及び生成物質の%opと転化の関係が、出発物質及び生成物質のg値と正逆反応の速度比に顕著に依存することが立証された。

【0148】

更に、新たに導かれた理論式は、いかなるタイプの絶対不斉合成と、若干の変形を伴って、いかなるタイプの不斉光破壊にも適用され得ること、これらの式を得るための考慮は、HN-HQ系以外の系を用いる場合に、出発物質と生成物質のキラル光学的性質を充たすために式を変形する助けになることが確認された。

【0149】

更に、理論的及び実験的な立証から得られる結果によって、出発物質及び生成物質のg値が十分に大きく、Kが1でない場合に、出発物質及び生成物質の%opは転化により同時に増加し、光定常状態でかなりの値に達することが示唆される。このことは、生成物質の対掌体の純度は光反応の過程を通じて減少するという前記のKaganの予測が、クラス(a)のNAASにおいては正しくないことを示している。ここでの実施例2によって、出発物質及び生成物質双方の対掌体の富化は、CPL照射を用いる光反応の進行により起こることが明らかにされた。

【0150】

【発明の効果】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、出発物質と生成物質の

双方でのエナンチオマーの濃縮とともにキラル生成物を生成させることのできる、円偏光の照射による新しい絶縁不斉合成法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

アセトニトリル中の (+) - と (-) - HN および (+) - と (-) - HQ のキラ光学特性を示した図である。これらの CD データはキラル HPLC 分析の結果を使って対掌体過剰度 100% に直してある。

【図2】

アセトニトリル中での (-) - HN の (+) - HQ への光環化立体化学的な結果を示した図である。(a) (-) - HN (0.102 mM) が 290 nm の LPL で照射された時の UV スペクトルの変化；実線は 0 分、破線は 3 分、鎖線は 68 分、短い点線は 146 分、太い実線は (+) - HQ、(b) (-) - HN (0.236 mM) が 290 nm の LPL で照射された時の CD スペクトルの変化；実線は 0 分、破線は 3 分、鎖線は 68 分、短い点線は 146 分、太い実線は (+) - HQ。

【図3】

290 nm の CPL 光照射の場合の UV スペクトルの変化を示した図である。

【図4】

290 nm の CPL および LPL で照射された HN 溶液の場合の照射時間と変換の間の関係を示した図である。(O)；l-CPL、(●)；r-CPL；(Δ)；LPL。

【図5】

(a) 290 nm の l- および r-CPL でアセトニトリル中で HN 溶液が照射された時のそれぞれの CD スペクトルの典型的な変化と、(b) 290 nm の r-CPL で照射された (+) - および (-) - HN の CD スペクトルのシュミレーションの結果を示した図である。

【図6】

r-CPL で照射された HN の溶液の CD 吸収の大きさと照射時間との間の関係を示した図である。(a) 280 nm での CD 吸収、(b) 220 nm での C

D吸収: (○); l-CPL, (●); r-CPL; (Δ); LPL。

【図7】

(a) 出発物質 (HN) の%opと変換との関係と、(b) 生成物 (HQ) の%opと変換との関係を示した図である。

【図8】

(a) CPL照射波長での出発物質のg因子に対応した出発物質の%opと変換との関係のシュミレーションと、(b) CPL照射波長での出発物質のg因子に対応した生成物の%opと変換の変化との関係のシュミレーションを示した図である。

【図9】

%opに及ぼす出発物質 (HQ) 及び生成物質 (HN) のg値の符号の影響を示した図である。

(a) 出発物質の%op及び転化率に及ぼすg値の符号の影響シュミレーション

(b) 生成物質の%op及び転化率に及ぼすg値の符号の影響シュミレーション

【図10】

出発物質 (HQ) 及び生成物質 (HN) の%opに及ぼすKの符号の影響を示した図である。

(a) 出発物質の%opに及ぼすKの符号の影響

(b) 生成物質の%opに及ぼすKの符号の影響

【図11】

アセトニトリル中のHQ及びHNのキラル光学的性質に基づく出発物質 (HQ) 及び生成物質 (HN) の%op及び転化のシュミレーションを示した図である。

(1) λ_{CPL} (CPL照射波長) = 245 nm ($g_Q = \pm 0.0074$ と $g_N = 0$, $K = 0.66$)

(2) $\lambda_{CPL} = 255$ nm ($g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.005$, あるいは $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.005$, $K = 0.33$)

(3) $\lambda_{CPL} = 250$ nm ($g_Q = 0.0074$ と $g_N = -0.003$, あるいは $g_Q = -0.0074$ と $g_N = 0.003$, $K = 0.5$)

(4) $\lambda_{CPL} = 215$ nm ($g_Q = 0.007$ と $g_N = 0.003$, あるいは

$g_Q = -0.007$ と $g_N = -0.003$ 、 $K=1$)

実線と長鎖線；出発物質 (HQ)

短鎖線と点鎖線；生成物質 (HN)

【図 12】

245 nm で 1-CPL により照射された HQ の溶液の UV スペクトル変化を示した図である。

【図 13】

245 nm で CPL 及び LPL により照射した HQ の溶液 ($[HQ]_0 = 0.87 \text{ mM}$) の場合の転化率 (280 nm での UV 吸収) と照射量の間関係を示した図である。

(O) ; 1-CPL、(●) ; r-CPL ; (Δ) ; LPL

【図 14】

HQ の溶液をアセトニトリル中 245 nm で 1-及び r-CPL により照射した場合の典型的な CD スペクトルの変化を示した図である。

0.29 mM に希釈後 ($[HQ]_0 = 0.87 \text{ mM}$)、CD スペクトルを測定した。

【図 15】

245 nm で r-CPL により照射された HQ の CD スペクトルのシュミレーションを示した図である。

【図 16】

CPL により照射した HQ の溶液の CD 消光の大きさと照射量の間関係を示した図である。

(O) ; 1-CPL 280 nm での CD 消光、(Δ) ; 1-CPL 245 nm での CD 消光。

(●) ; r-CPL 280 nm での CD 消光、(Δ) ; r-CPL 245 nm での CD 消光。

() ; LPL 280 nm での CD 消光

【図 17】

HQ を 245 nm で CPL により励起した場合のシュミレーションと実験デー

タを示した図である。

(a) 出発物質 (HQ) の %op と転化率の関係、

(b) 生成物質 (HN) の %op と転化率の関係

実験データ: (O) ; l-CPL、及び (●) ; r-CPL

シュミレーション曲線: - ; l-CPL、— ; r-CPL

【図 18】

HQ を 255 nm で CPL により励起した場合のシュミレーションと実験データを示した図である。

(a) 出発物質 (HQ) の %op と転化率の関係、

(b) 生成物質 (HN) の %op と転化率の関係

実験データ: (O) ; l-CPL、及び (●) ; r-CPL

シュミレーション曲線: - ; l-CPL、— ; r-CPL

【図 19】

HN を 245 nm で CPL により励起した場合のシュミレーションと実験データを示した図である。

(a) 出発物質 (HN) の %op と転化率の関係、

(b) 生成物質 (HQ) の %op と転化率の関係

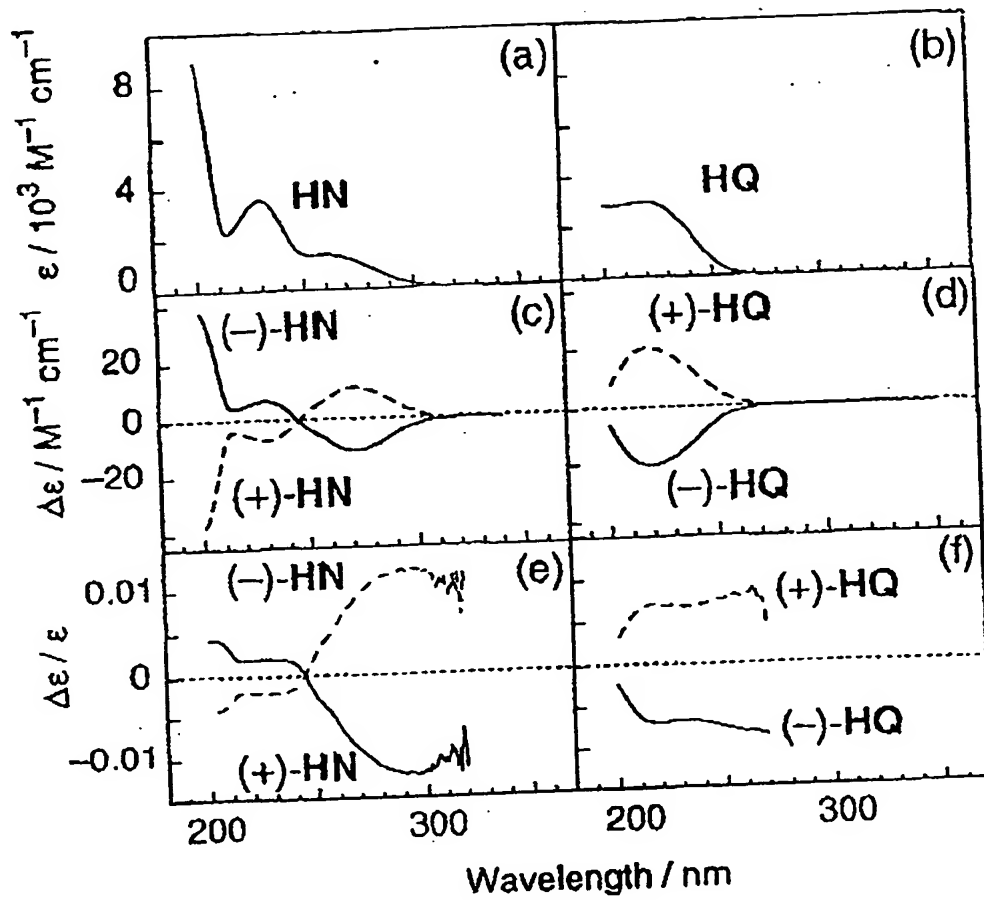
実験データ: (O) ; l-CPL、及び (●) ; r-CPL

シュミレーション曲線: - ; l-CPL、— ; r-CPL

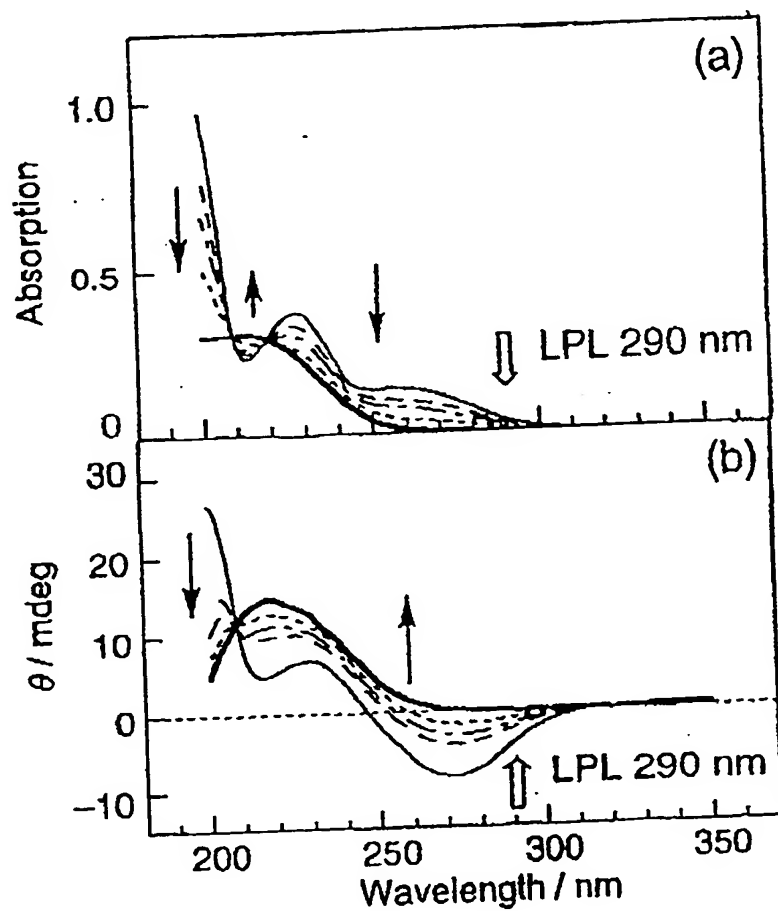
【書類名】

図面

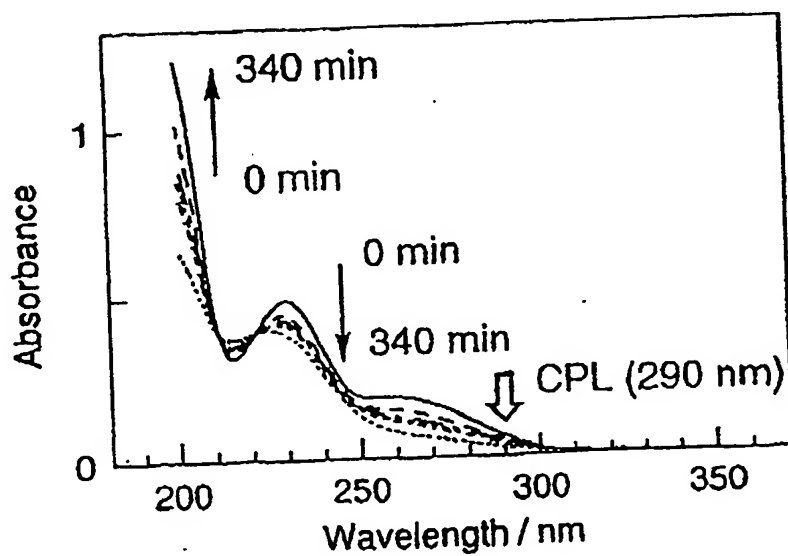
【図 1】



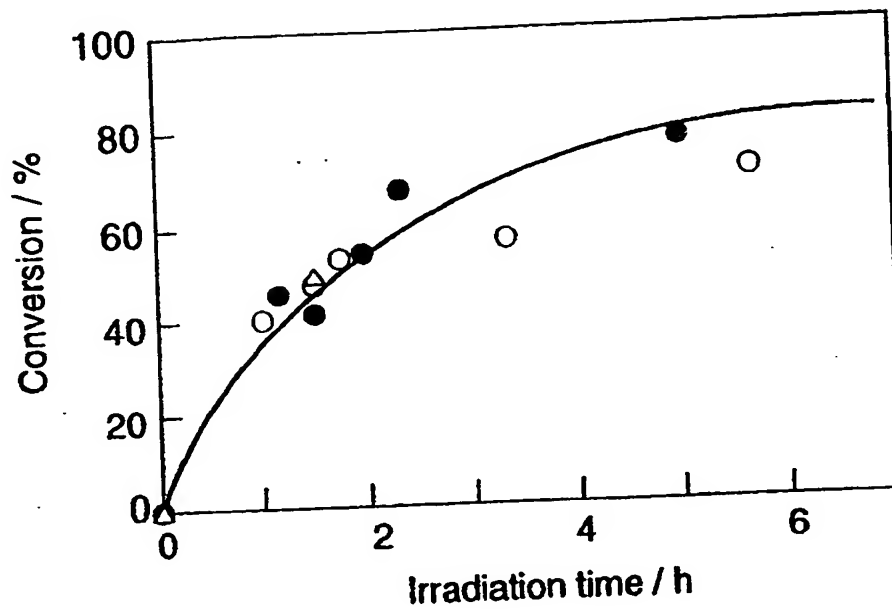
【图 2】



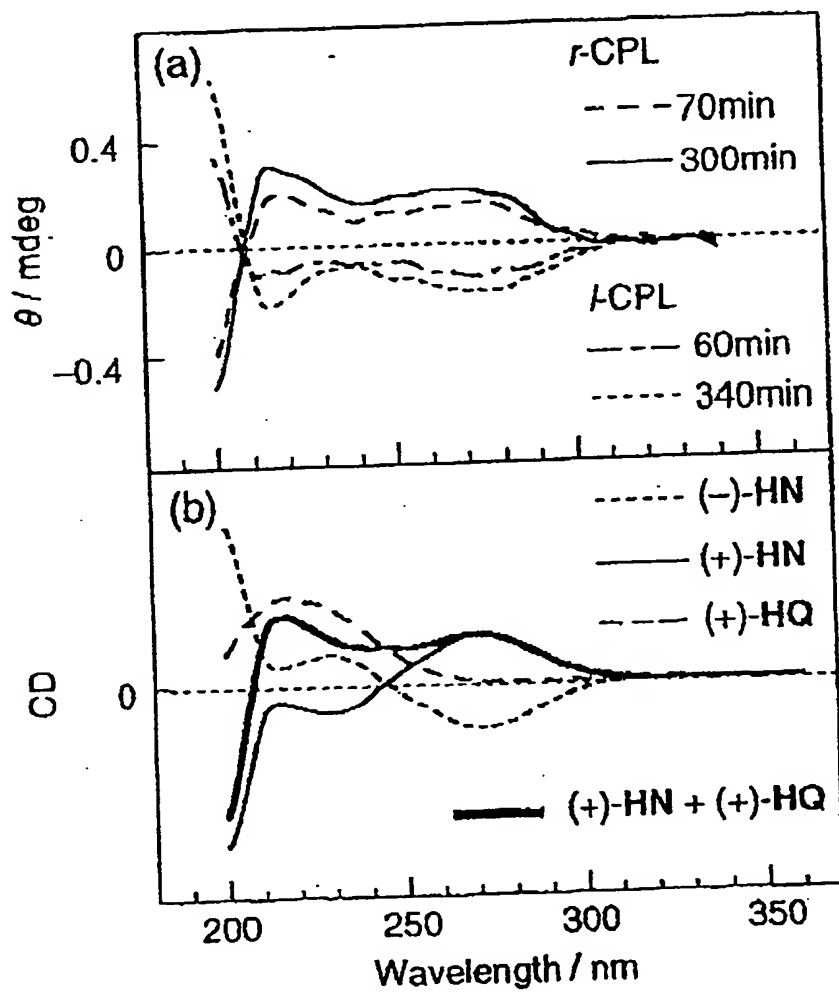
【图 3】



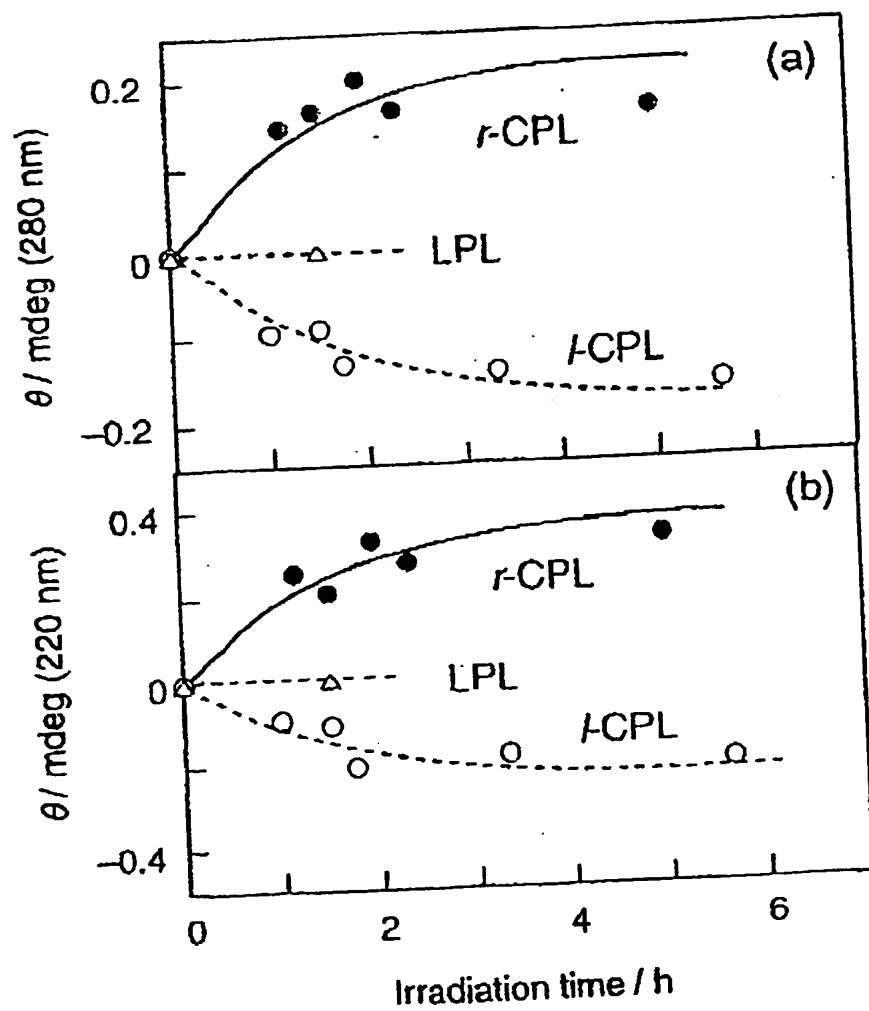
【图4】



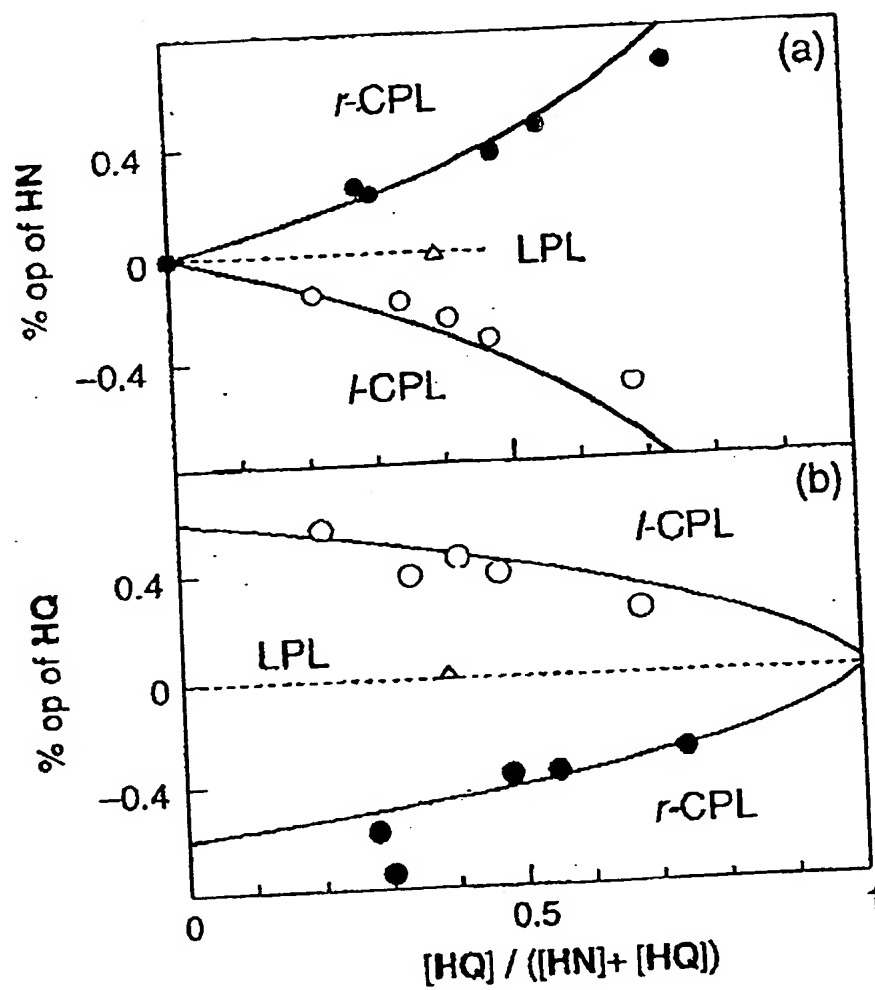
【图 5】



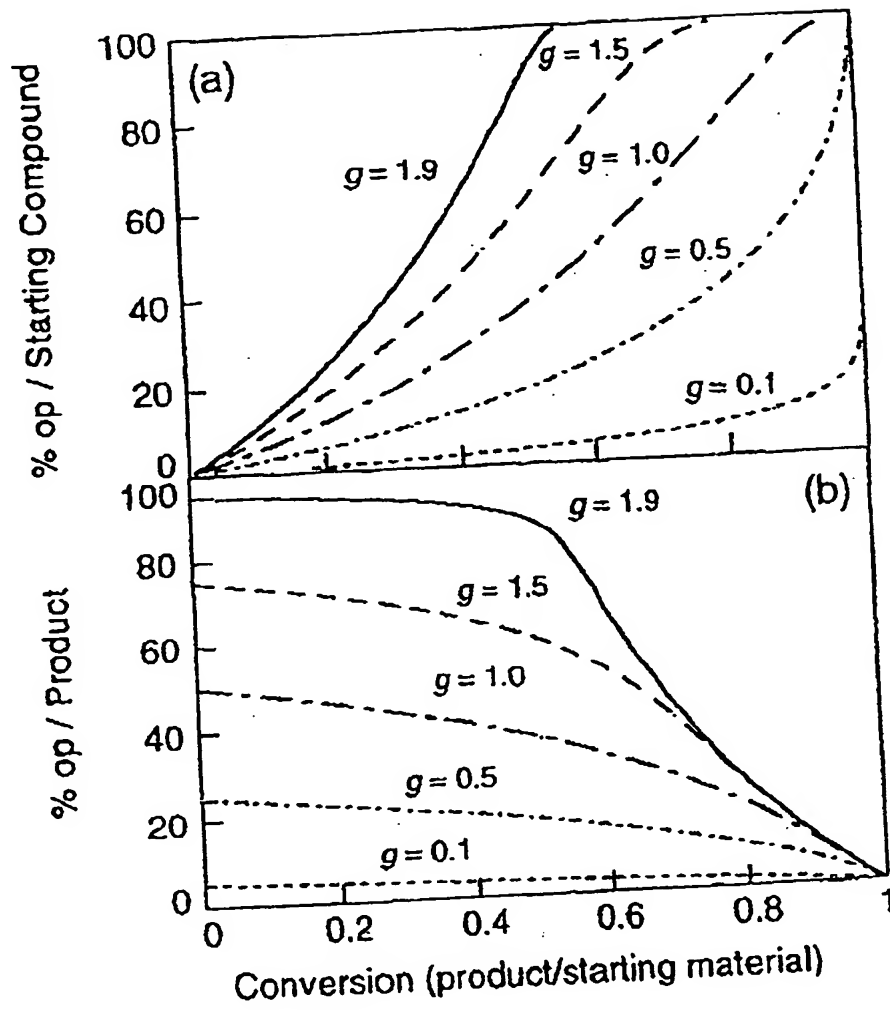
【图6】



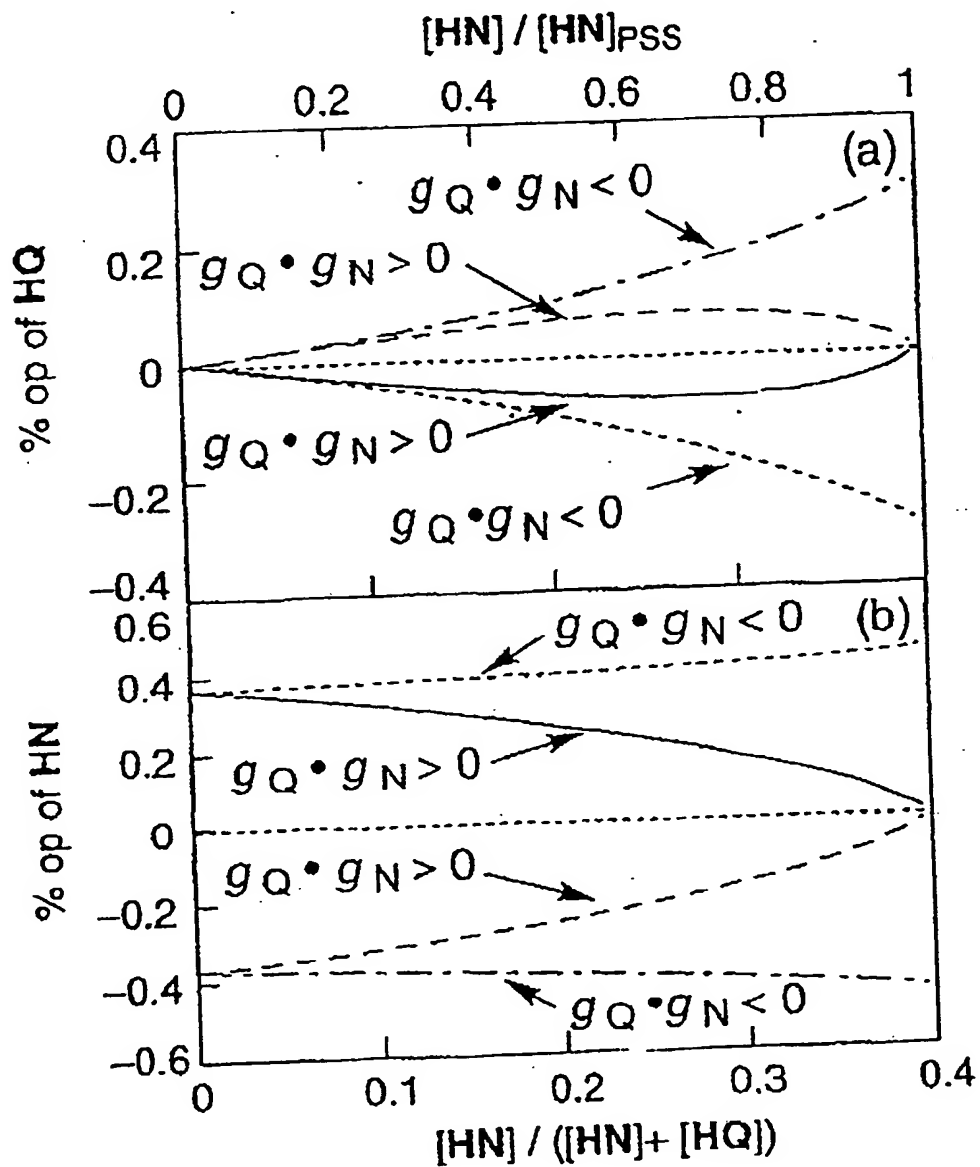
【图7】



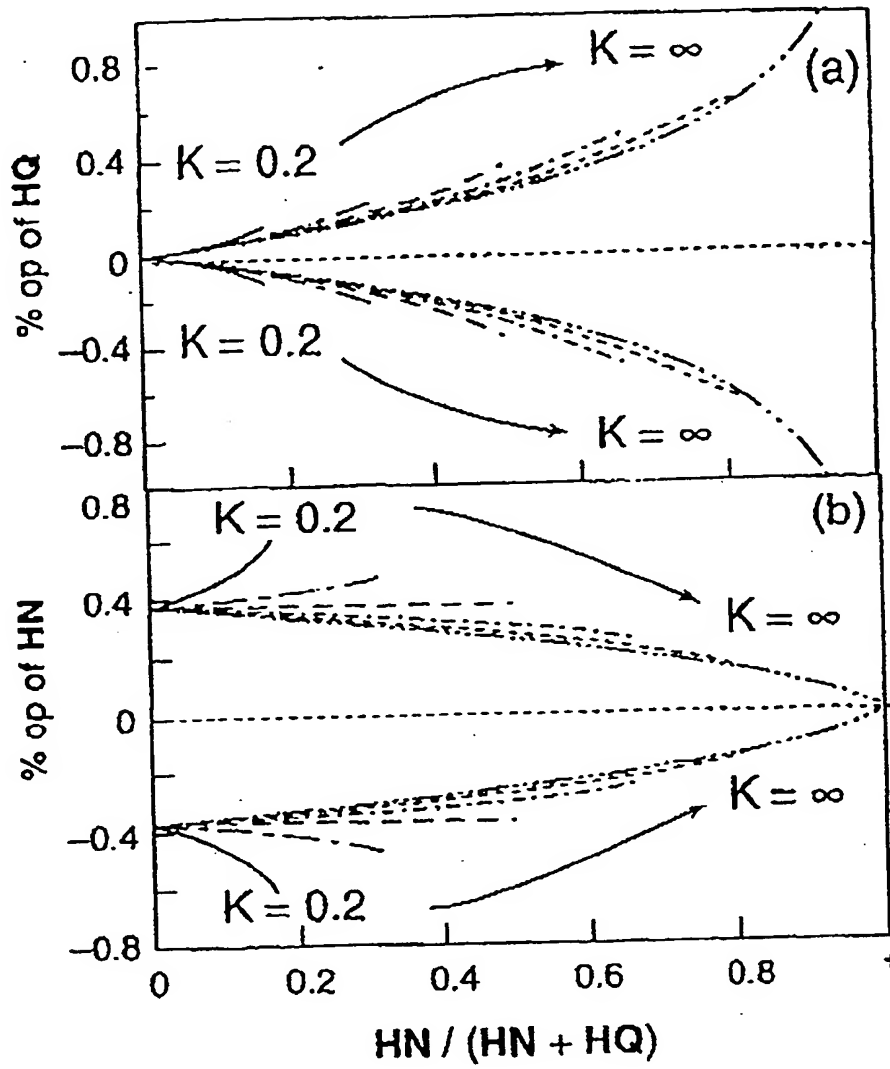
【图8】



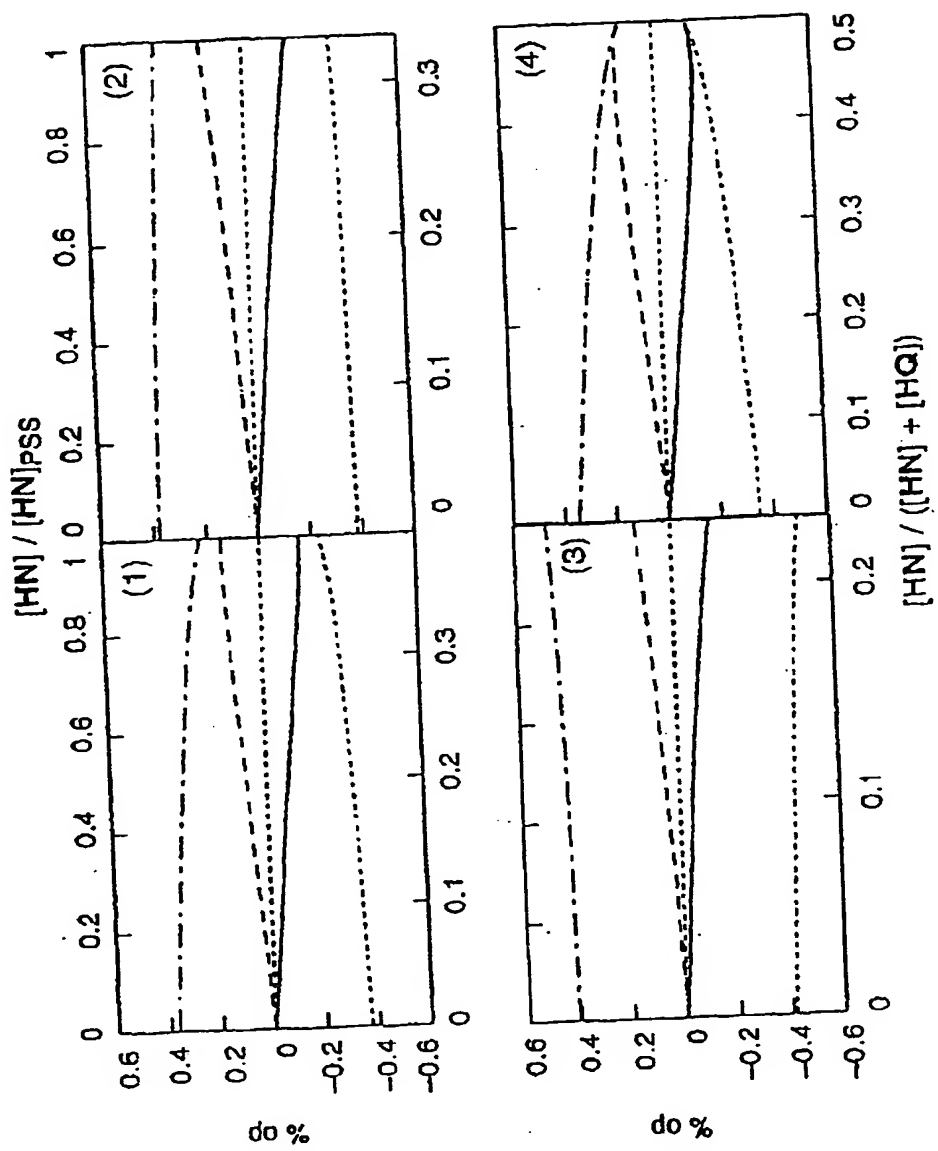
【图 9】



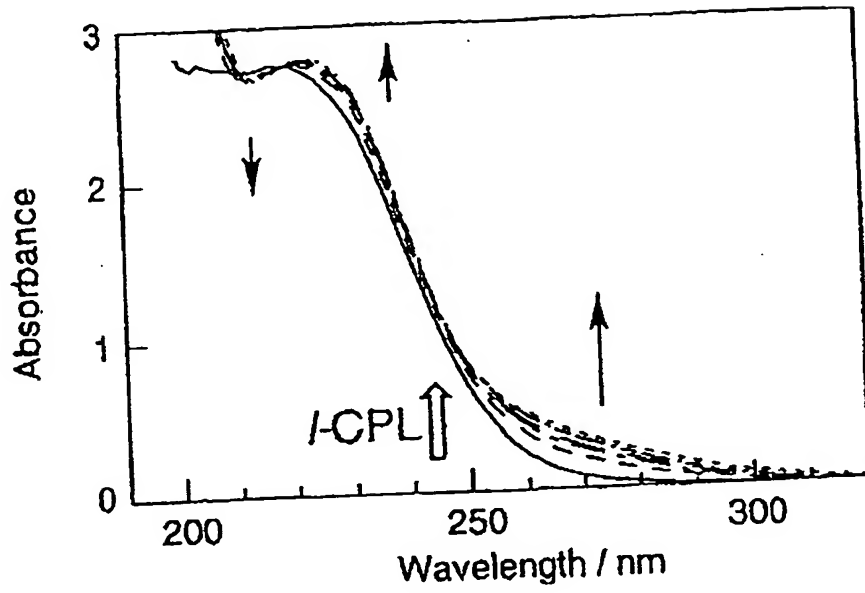
【图 10】



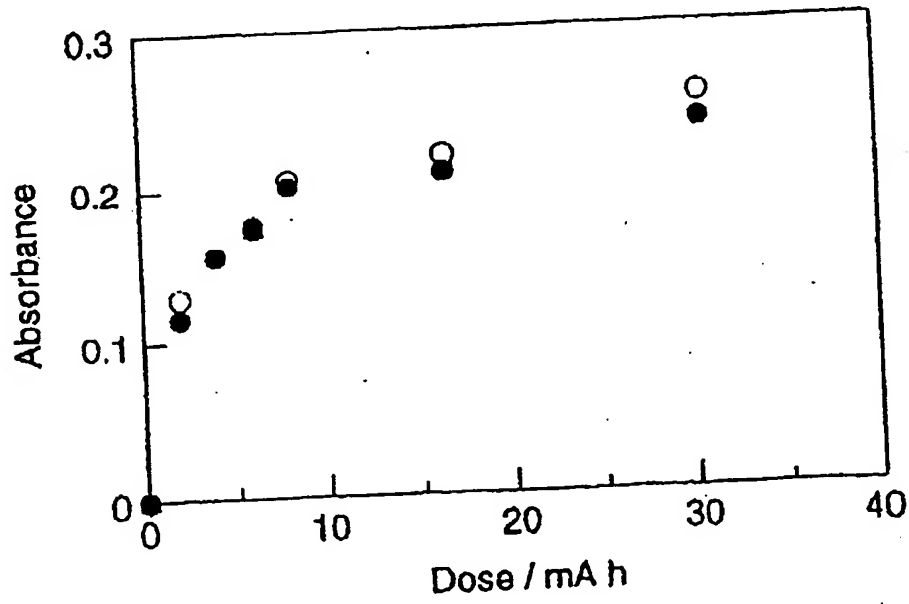
【图 11】



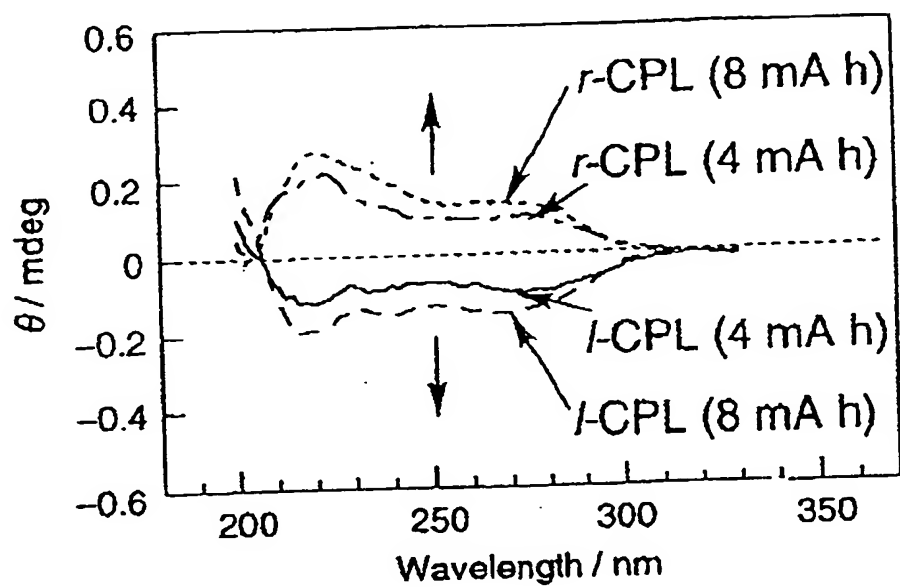
【图 12】



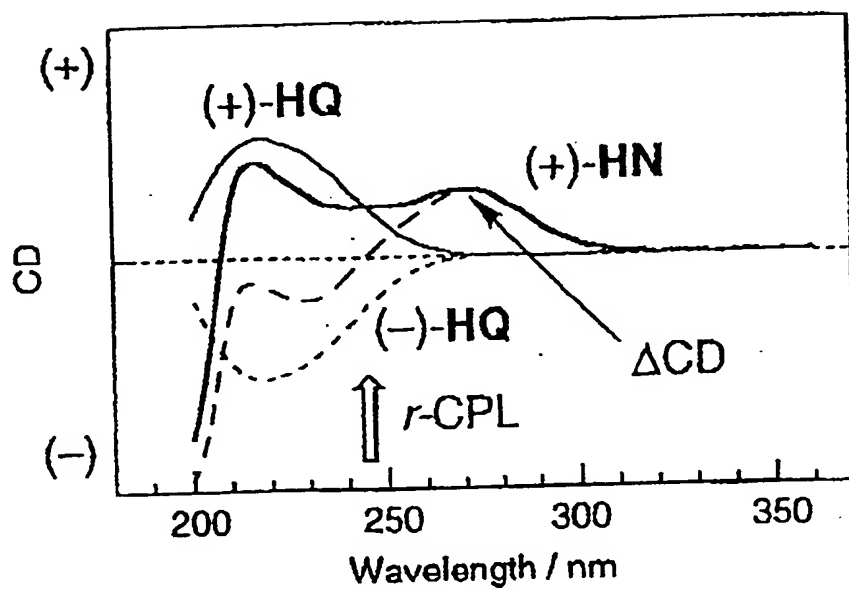
【图 13】



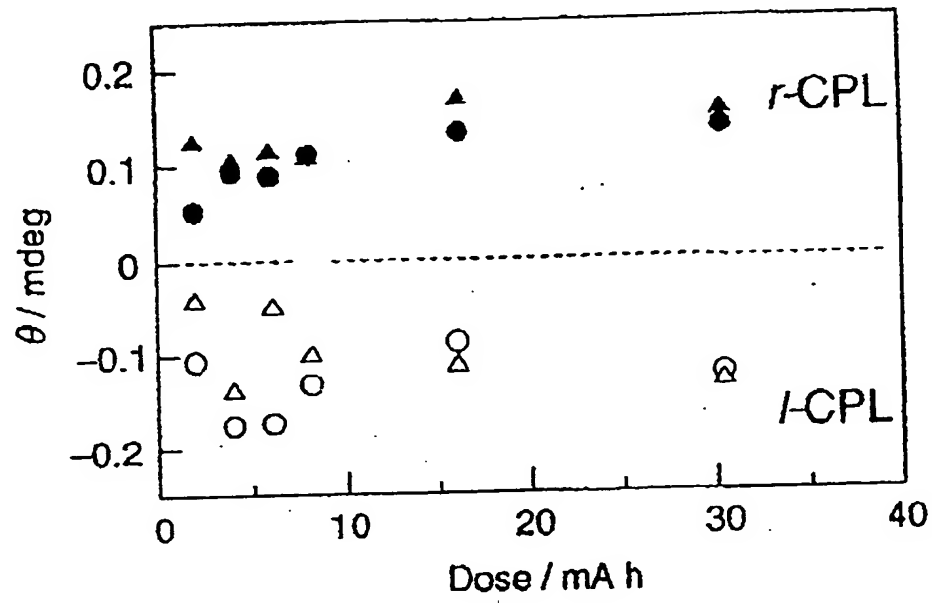
【图 14】



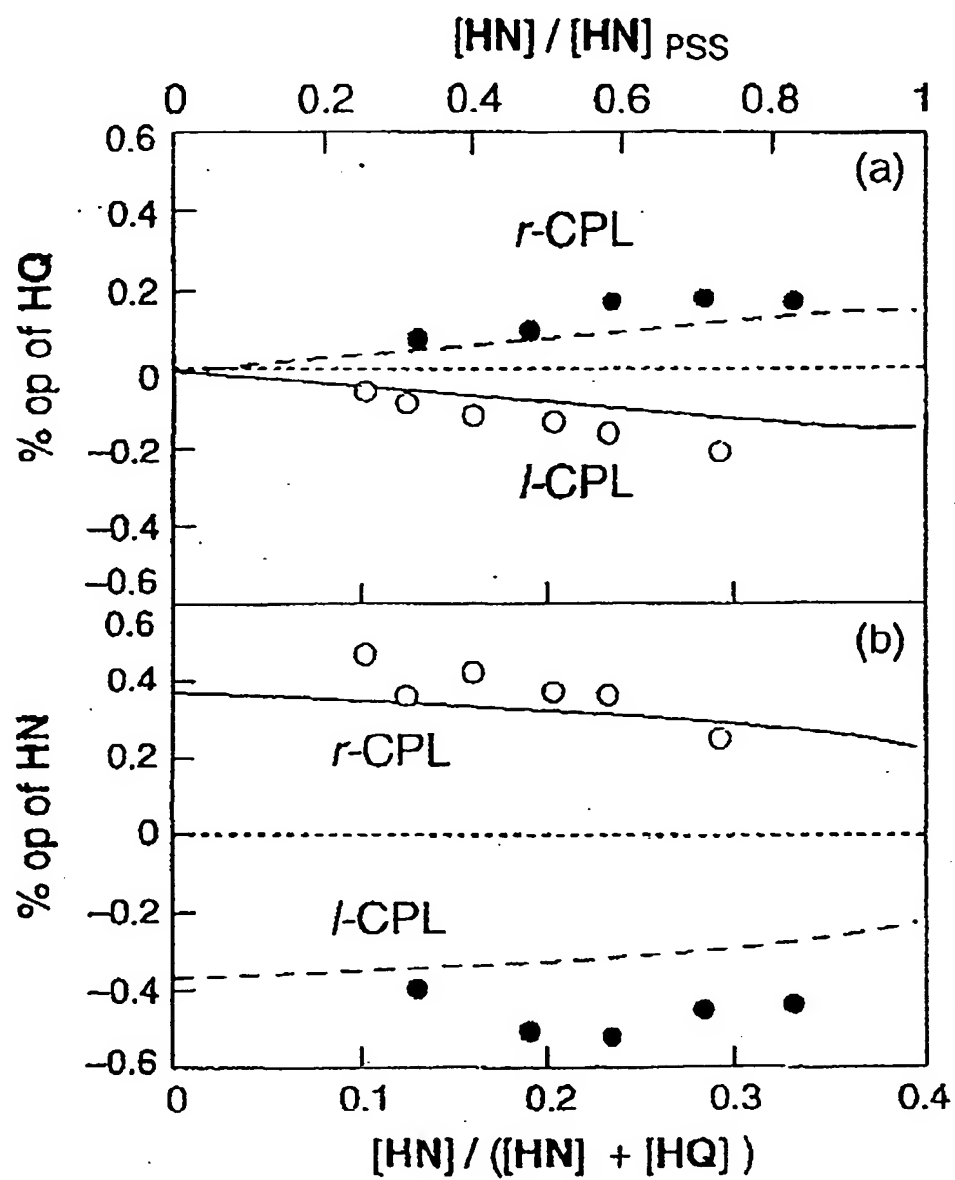
【图 15】



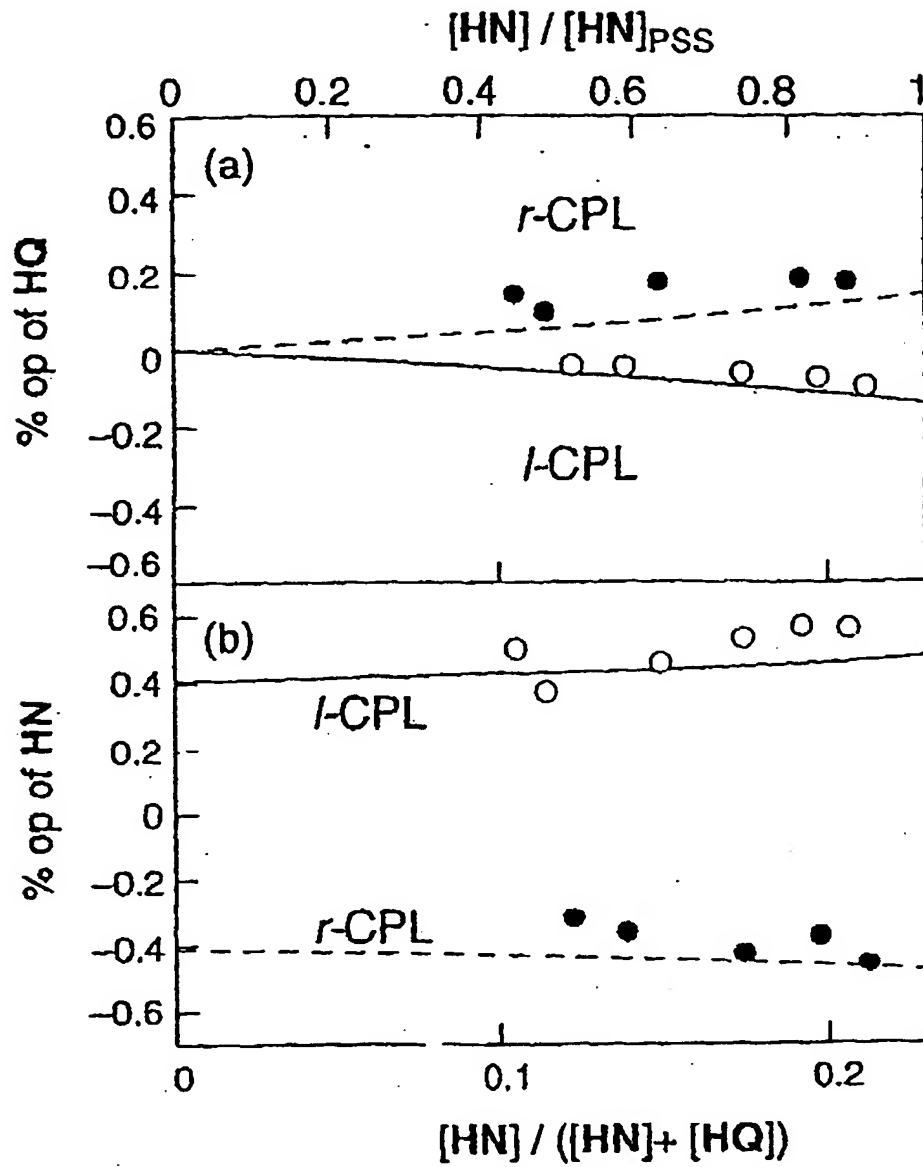
【図 16】



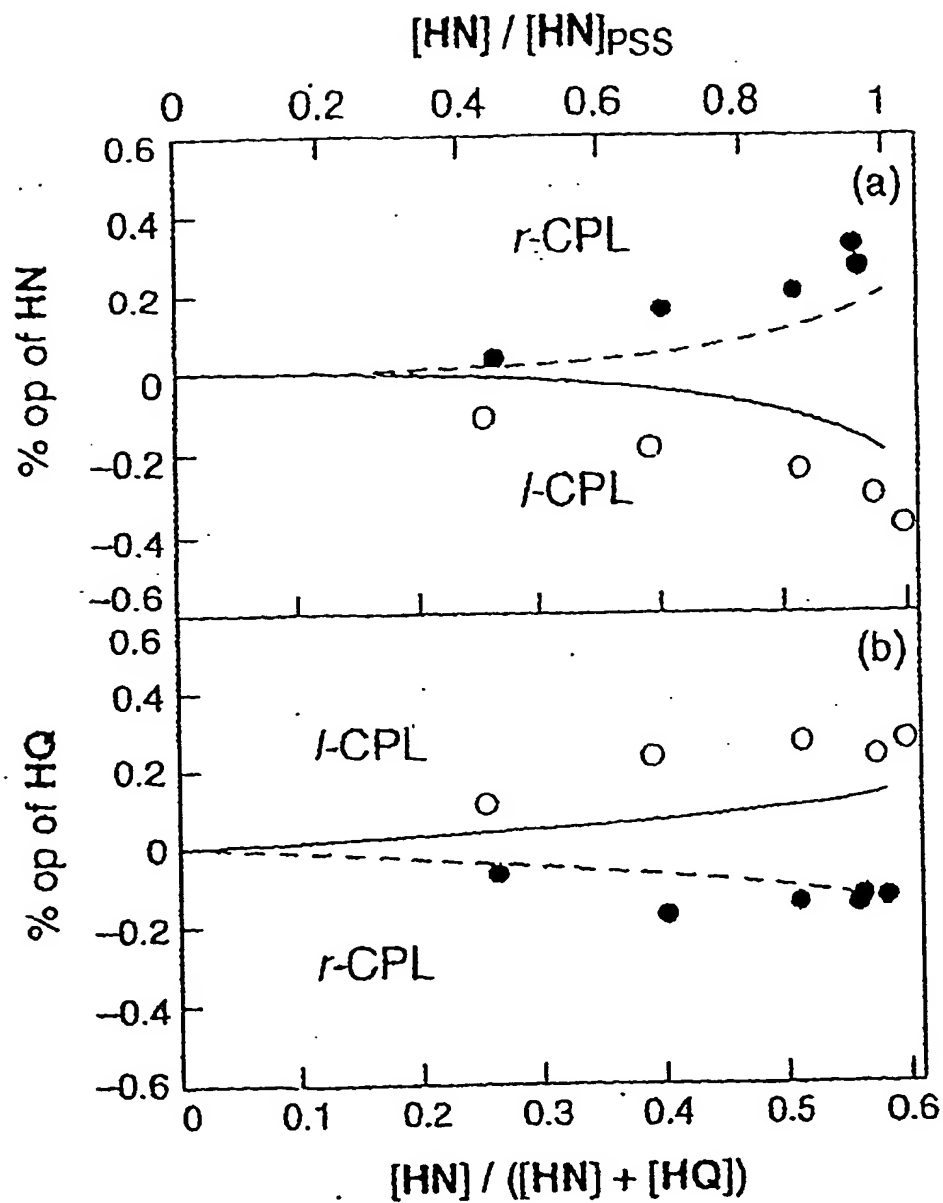
【图 17】



【図18】



【图 19】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 出発物質と生成物の間でのエナンチオマーの濃縮とともにキラル生成物を生成させることのできる、円偏光の照射による新しい絶対不斉合成法を提供する。

【解決手段】 出発物質と生成物の間で光化学的に可逆であるが、常温では光化学的あるいは熱的なエナンチオマーの相互変換が生じない系において、ラセミ体等モル混合物の出発物質に r - または l - 円偏光を照射して、出発物質と生成物の双方でのエナンチオマーの濃縮とともにキラル生成物を生成させる可逆異性化反応による絶対不斉合成方法を行う。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[396020800]

1. 変更年月日

1998年 2月24日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

科学技術振興事業団